

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Klinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

## **Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabis-Arzneimitteln bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu  
München

vorgelegt von  
Luise Jakob  
aus Regensburg  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

BERICHTERSTATTER	Prof. Dr. Oliver Pogarell
MITBERICHTERSTATTER	Prof. Dr. Shahnaz Christina Azad PD Dr. Benjamin Luchting PD Elmar Saathoff, PhD, MPH, MSc
MITBETREUUNG DURCH DEN PROMOVIERTEN MITARBEITER	PD Dr. Eva Hoch
DEKAN	Prof. Dr. Thomas Gudermann
TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG	14.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>iv</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2 Hintergrund</b>	<b>3</b>
2.1 Das Endocannabinoidsystem . . . . .	3
2.2 Cannabis als Medikament . . . . .	10
2.3 Krankheitsbilder . . . . .	20
2.4 Diagnostische Messinstrumente und Skalen der inkludierten Studien . . . . .	46
<b>3 Fragestellung</b>	<b>55</b>
<b>4 Methoden</b>	<b>56</b>
4.1 Literaturrecherche . . . . .	56
4.2 Studienauswahl und Bewertung . . . . .	59
4.3 Interpretation der Daten und Beantwortung der Fragestellung . . . . .	64
4.4 Limitationen . . . . .	64
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>66</b>
5.1 Morbus Parkinson . . . . .	66
5.2 Chorea Huntington . . . . .	72
5.3 Dystonie . . . . .	78
5.4 Epilepsie . . . . .	82
5.5 Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose . . . . .	83
5.6 Glaukom . . . . .	96
5.7 Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom . . . . .	98
<b>6 Diskussion und Schlussfolgerungen</b>	<b>103</b>
6.1 Beantwortung der Fragestellung . . . . .	103
6.2 Forschungsdesiderate . . . . .	113
6.3 Ausblick . . . . .	113
<b>A Literaturrecherche</b>	<b>121</b>
A.1 Rechercheprotokolle . . . . .	121

<b>B</b>	<b>ROBIS</b>	<b>123</b>
B.1	Andrzejewski et al. (2016) . . . . .	124
B.2	Koppel et al. (2014) . . . . .	127
B.3	Gloss und Vickrey (2014) . . . . .	130
B.4	Yap et al. (2015) . . . . .	133
B.5	Volz et al. (2016) . . . . .	136
<b>C</b>	<b>SIGN Systematische Übersichtsarbeiten</b>	<b>139</b>
C.1	Andrzejewski et al. (2016) . . . . .	140
C.2	Koppel et al. (2014) . . . . .	142
C.3	Gloss und Vickrey (2014) . . . . .	144
C.4	Yap et al. (2015) . . . . .	146
C.5	Whiting et al. (2015) . . . . .	148
C.6	Volz et al. (2016) . . . . .	150
<b>D</b>	<b>SIGN Einzelstudien</b>	<b>152</b>
D.1	Carroll et al. (2004) . . . . .	153
D.2	Chagas et al. (2014) . . . . .	155
D.3	Collin et al. (2010) . . . . .	157
D.4	Consroe et al. (1991) . . . . .	159
D.5	Cunha et al. (1980) . . . . .	161
D.6	Curtis et al. (2009) . . . . .	163
D.7	Fox et al. (2002) . . . . .	165
D.8	Freeman et al. (2006) . . . . .	167
D.9	Kavia et al. (2010) . . . . .	169
D.10	López-Sendón Moreno et al. (2016) . . . . .	171
D.11	Mechoulam und Carlini (1978) . . . . .	173
D.12	Mesnage et al. (2004) . . . . .	175
D.13	Naftali et al. (2013) . . . . .	177
D.14	Sieradzan et al. (2001) . . . . .	179
D.15	Tomida et al. (2006) . . . . .	181
D.16	Vaney et al. (2004) . . . . .	183
D.17	Wade et al. (2004) . . . . .	185
D.18	Wong et al. (2012) . . . . .	187
D.19	Zadikoff et al. (2011) . . . . .	189
D.20	Zajicek et al. (2003) . . . . .	191
<b>E</b>	<b>Evidenztabellen</b>	<b>193</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>209</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>294</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>295</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>297</b>

# Tabellenverzeichnis

2.1	Endocannabinoide und Cannabinoidrezeptoren . . . . .	5
2.2	Cannabinoid-Typen (Cannabis Sativa) . . . . .	11
4.1	Übersicht der ausgeschlossenen Studien . . . . .	59
6.1	Qualität der Übersichtsarbeiten . . . . .	104
6.2	Qualität der Einzelstudien . . . . .	105
6.3	Dosierungen in den eingeschlossenen Studien . . . . .	106
6.4	Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Studien . . . . .	106
6.5	In den Studien untersuchte Outcomes . . . . .	107
A.1	Rechercheprotokoll der Globalrecherche . . . . .	121
A.2	Rechercheprotokoll der Aktualisierungsrecherche . . . . .	122
E.1	Systematische Übersichtsarbeiten . . . . .	194
E.2	Morbus Parkinson: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	198
E.3	Chorea Huntington: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	200
E.4	Dystonie: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	202
E.5	Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	203
E.6	Glaukom: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	207
E.7	Gastroenterologie: Randomisiert-kontrollierte Studien . . . . .	208

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Chemische Struktur des Anandamids und des 2-AG . . . . .	4
2.2	Chemische Struktur des THC . . . . .	11
2.3	Chemische Struktur des CBD . . . . .	14
4.1	Flow-Chart der Globalrecherche . . . . .	60
4.2	Flow-Chart der Aktualisierungsrecherche . . . . .	61

# Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Evidenz zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabis-Arzneimitteln zur Therapie verschiedener körperlicher Erkrankungen bei Menschen darzustellen. Dazu wird eine Übersichtsarbeit angefertigt, in der Studien strukturiert bewertet und erläutert werden. Die untersuchten Indikationen umfassen die neurologischen Erkrankungen Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien, Epilepsien, Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, außerdem Glaukom-Erkrankungen und die gastroenterologischen Syndrome chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sowie das Reizdarmsyndrom. Die Studienmedikationen sind synthetische, teilsynthetische und pflanzliche Cannabis-Arzneimittel in jeglicher Applikationsart.

Es wird eine systematische Literaturrecherche in zwei Schritten durchgeführt. Die vier Datenbanken Pubmed, Medline, Embase und PsycINFO werden mit Hilfe von an MeSH-Schlagworte angelehnten Suchbegriffen durchsucht. Eingeschlossen werden alle bis August 2016 publizierten Systematischen Reviews, Metaanalysen und randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien; Arbeiten mit unzureichender methodischer Qualität werden ausgeschlossen. Die Qualität der Studien und ihr Risiko für Verzerrungen werden mit den Bewertungsinstrumenten ROBIS und SIGN überprüft, außerdem erhält jede Studie einen Evidenzgrad. Dargestellt werden die Studien in standardisierten Evidenztabelle. Die Studien werden zusammengefasst und erfahren eine kritische Würdigung. Zu jeder Indikation wird eine Übersicht über die Evidenz gegeben. Im Anschluss erfolgt die Beantwortung der Fragestellung. Im Ausblick werden zusätzlich Studien beleuchtet, die nach dem Recherchezeitraum erschienen sind.

Für *keine* der gesuchten Indikationen kann ausreichend Evidenz gefunden werden, um Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabis-Arzneimitteln abschließend bewerten zu können. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass zu wenige Studien vorliegen, die zudem oft eine geringe methodische Qualität aufweisen. Zum anderen finden die meisten qualitativ hochwertigen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Cannabis- und der Placebo-Medikation.

- Morbus Parkinson: Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und drei Einzelstudien eingeschlossen. Für die Parkinson-Symptomatik selbst kann keine Wirksamkeit gefunden werden, es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der Levodopa-induzierten

Dyskinesien durch Nabilon und CBD.

- Chorea Huntington: Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und drei Einzelstudien eingeschlossen. Sowohl für kognitive als auch für motorische Symptome der Erkrankung kann keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, eine Studie deutet auf eine teilweise Verbesserung unter Nabilon hin.
- Dystonien: Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und zwei Einzelstudien eingeschlossen, in denen eine zervikale und eine primäre Dystonien untersucht werden. Es kann keine Wirksamkeit gezeigt werden.
- Epilepsien: Es wird eine systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Keine Einzelstudie mit ausreichend hoher Qualität kann eingeschlossen werden, deshalb kann keine Aussage getroffen werden.
- Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS: Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und sieben Einzelstudien eingeschlossen, vier dieser Einzelstudien behandeln beide Indikationen. in fünf Studien wird auf Tremor und in sechs Studien auf Blasenfunktionsstörungen eingegangen. Zu Tremor kann keine Wirksamkeit gezeigt werden. Zu Blasenfunktionsstörungen sind die Ergebnisse inkonsistent, in zwei der sechs Studien finden sich Hinweise auf eine Verbesserung der Symptomatik.
- Glaukom: Es werden eine eine systematische Übersichtsarbeit und eine Einzelstudie eingeschlossen. Es kann keine klinisch relevante Wirksamkeit gefunden werden.
- Gastroenterologische Erkrankungen: Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und zwei Einzelstudien eingeschlossen, davon eine zum Thema Morbus Crohn und eine zum Thema Reizdarmsyndrom. Hinsichtlich des Reizdarmsyndroms zeigt sich keine Wirksamkeit, bei Morbus Crohn deutet die Studie auf eine Verbesserung unter THC hin.

Zu Verträglichkeit und Sicherheit werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet. Diese werden in den meisten Studien als mild bis moderat beschrieben. Oft sind die Ergebnisse diesbezüglich jedoch inkonsistent. Sowohl für die Bewertung der Wirksamkeit als auch für die Sicherheit und Verträglichkeit sind mehr Studien mit größeren Stichproben und höherer methodischer Qualität vonnöten, da auf Basis der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen formuliert werden können.



# Kapitel 1

## Einführung

Seit März 2017 können Cannabis-Arzneimittel in Deutschland für die symptomatische Therapie verschiedener Erkrankungen verschrieben werden. Dies ist nach §31 Abs. 6 SGB V für jede Indikation gestattet, wenn die Erkrankung „schwerwiegend“ ist und andere Therapieoptionen nicht verfügbar oder nach Ermessen des behandelnden Arztes nicht durchführbar sind. Cannabis-Arzneimittel fallen dabei unter das Betäubungsmittelgesetz, der Freizeitkonsum und der private Anbau von Cannabis bleiben illegal. Für den medizinischen Gebrauch können sowohl Cannabis-Blüten, Cannabis-Extrakte, als auch THC und andere Fertig-Arzneimittel von jedem Arzt verordnet werden; die Einnahme erfolgt oral oder inhalativ. Die Kosten der Behandlung sollen von den Krankenkassen übernommen werden.

Der bisherige Erkenntnisstand zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieser Arzneimittel ist jedoch trotz ihrer Zulassung begrenzt. Eine Expertise von Petersen und Thomasius (2007), die bereits vor mehr als zehn Jahren veröffentlicht wurde, beleuchtet die Folgen des Cannabis-Konsums zu Rauschzwecken, geht aber nicht auf die medizinische Verwendung dieser Substanzen ein. Es gibt aktuelle Übersichtsarbeiten, die sich mit der Thematik beschäftigen und Hinweise auf eine positive Wirksamkeit von Cannabis-Arzneimitteln bei Schmerzen, Spastizität und Übelkeit und Erbrechen geben (Whiting et al., 2015; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al., 2017). Für einige Indikationen konnten jedoch noch keine abschließenden Aussagen getroffen werden. Dazu gehören Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien, Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, Epilepsien, Glaukom-Erkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen. Diese Krankheiten und Syndrome sind oft schwer oder nur sehr nebenwirkungsreich zu therapieren und die Patienten können häufig nicht vollständig von etablierten Therapieverfahren profitieren. Aus diesem Grund besteht dringender Bedarf an der Erforschung neuer Therapieansätze, zu denen Cannabis-Arzneimittel gehören könnten.

## *Kapitel 1 Einführung*

Da im Gesetzestext keine konkreten Indikationen für medizinisches Cannabis genannt wurden, ist die Nachfrage nach der wissenschaftlichen Bewertung bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen immens. Weil sich auch der Freizeitkonsum von Cannabis sowohl hinsichtlich neuer Einnahmearten als auch aufgrund höherer THC-Konzentrationen und neuer synthetischer Cannabinoide verändert hat, hat das Bundesministerium für Gesundheit die Expertise Hoch et al. (2018) in Auftrag gegeben. Eine Forschungsgruppe des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München hatte die Federführung und wurde von 30 nationalen und internationalen Experten aus allen Bereichen der Medizin unterstützt. Im Rahmen dieser Expertise ist auch die vorliegende Doktorarbeit entstanden mit dem Auftrag, die vorliegende Evidenz systematisch zu recherchieren und zu bewerten. Das Forschungsteam befasste sich zum einen mit den körperlichen, psychischen und sozialen Auswirkungen von Cannabis und Cannabis-Produkten zum Freizeitgebrauch und zum anderen mit der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabis-Arzneimitteln bei somatischen und psychischen Indikationen. Dabei wird eine Analyse der bestehenden Evidenz vorgenommen, indem systematische Literaturrecherchen durchgeführt werden und die gefundene Literatur anhand standardisierter Bewertungsinstrumente evaluiert wird. Der Recherchezeitraum umfasst publizierte Studien bis einschließlich August 2016. Die Literaturrecherchen orientieren sich an hohen internationalen Standards und bilden eine aktuellere Datenlage ab als bestehende Arbeiten. Alle Schritte werden übersichtlich dokumentiert, um eine größtmögliche Transparenz zu garantieren. Die Ergebnisse der gefundenen Studien werden strukturiert dargestellt und im Anschluss diskutiert. Es wird detailliert auf die Wirksamkeit der Arzneimittel eingegangen, außerdem werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen beleuchtet, um Verträglichkeit und Sicherheit zu bewerten. Im Anschluss wird ein Ausblick auf die neuesten Studien gegeben. Die Arbeit soll dazu beitragen, sowohl die Möglichkeiten als auch potentielle Gefahren einer Therapie mit medizinischem Cannabis besser einschätzen zu können.

# Kapitel 2

## Hintergrund

### 2.1 Das Endocannabinoidsystem

Das endogene Cannabinoidsystem besteht aus den endogenen Cannabinoiden und den Cannabinoid-Rezeptoren, sowie aus den an deren Herstellung beteiligten Enzymen (Murillo-Rodriguez et al., 2017). Im Folgenden wird dieses körpereigene Cannabis-System beschrieben. Dabei wird zunächst auf dessen Entdeckung eingegangen. Daraufhin werden die wichtigsten Stoffe sowie deren Wirkung über ihre Rezeptoren erklärt.

#### 2.1.1 Entdeckung

Die Entdeckung des ersten Cannabinoid-Rezeptors geht auf die Achtzigerjahre zurück, als eine Abhängigkeit der Adenylat-Cyclase von Cannabinoiden gefunden wird. THC und andere psychoaktive Cannabinoide inhibieren die Adenylatcyclase (Howlett und Fleming, 1984). Die Adenylatcyclase (syn. Adenylylcyclase) ist ein Enzym, das maßgeblich an der Signaltransduktion in second-messenger-Systemen beteiligt ist (Hurley, 1999).

Bindet ein Signalstoff nicht-kompetitiv an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, so wird ein G-Protein freigesetzt. Das wiederum aktiviert, falls es ein stimulierendes G-Protein ( $G_s$ ) ist, die Adenylatcyclase. Ein inhibitorisches G-Protein ( $G_i$ ) hemmt die Adenylatcyclase. Durch die Adenylatcyclase wird die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. cAMP ist ein second messenger, der unter anderem die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Dadurch werden zahlreiche Signalkaskaden in Gang gesetzt, die in den gesamten Zellmechanismus eingreifen. (vgl. Hurley, 1999; Tang und Hurley, 1998)

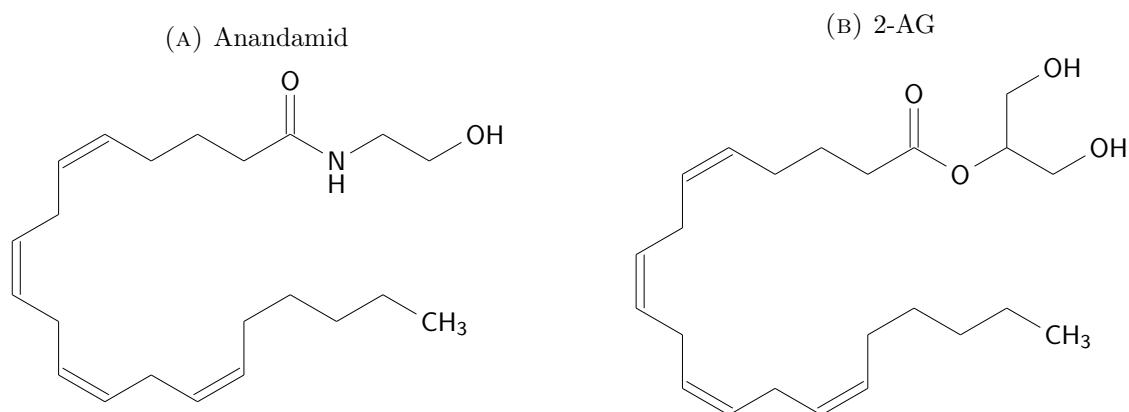
Um Aufschluss über die Signalwege und die Wirkungen im Gehirn, die von Cannabinoiden ausgelöst werden, zu erlangen, führen Devane et al. (1988) einen Versuch an

Rattengehirnen durch. Dabei finden sie einen G-Protein-gekoppelten membrangebundenen Cannabinoid-Rezeptor und ebnet den Weg für die Erforschung von dessen Liganden. In den darauffolgenden Jahren werden weitere Cannabinoid-Rezeptoren und Liganden entdeckt, die zum endogenen Cannabinoidsystem gehören und im Folgenden genauer erläutert werden (Di Marzo et al., 1998).

### 2.1.2 Endocannabinoide

Endogene Cannabinoide sind Substanzen, die von Nervenzellen synthetisiert werden, an Cannabinoid-Rezeptoren binden und diese aktivieren (Castillo et al., 2012). Die bekanntesten und zuerst beschriebenen Endocannabinoide sind N-Arachidonoyl ethanolamid, auch genannt Anandamid, und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Mechoulam und Fride, 1995; Sugiura et al., 1995; Pertwee et al., 2010; Stella et al., 1997). Die chemische Struktur dieser beiden Substanzen ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

ABBILDUNG 2.1: Chemische Struktur des Anandamids und des 2-AG (vgl. Pertwee et al., 2010).



Weiterhin gehören Docosatetraenoyl-Ethanolamin (DEA) und Di-homo- $\gamma$ -Linolenoyl-Ethanolamin zu dieser Gruppe (Hanuš et al., 1993; Barg et al., 1995), sowie N-Arachidonoylglycin (McHugh et al., 2010; Bradshaw et al., 2009), Virodhamin (Porter et al., 2002), 2-Arachidonoylglycerol-Ether (Noladinether) (Hanuš et al., 2001), N-Arachidonoyl-Dopamin (Marinelli et al., 2007) und N-Palmitoylethanolamin (Facci et al., 1995). Diese Liganden binden mit unterschiedlicher Affinität an die Cannabinoid-Rezeptoren. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die verschiedenen bisher bekannten Endocannabinoide. Strukturell besteht eine Ähnlichkeit zu den Eicosanoiden, die, wie das Anandamid, ebenfalls von der Arachidonsäure abstammen und an Entzündungs- und Schmerzprozessen beteiligt sind (Piomelli und Greengard, 1990; Röhrig und Schulze, 2016; Piomelli, 2003). Die Freisetzung der Endocannabinoide erfolgt Calcium-abhängig bei Bedarf (Di Marzo et al., 1994). Dabei können sie sowohl prä-, als auch von postsynaptisch freigesetzt werden (Regehr et al., 2009;

## Kapitel 2 Hintergrund

Di Marzo et al., 1998; Castillo et al., 2012).

Die Synthese von Anandamid aus Arachidonsäure (Piomelli und Greengard, 1990) hängt von zwei Enzymen ab. Das erste ist eine Calcium-abhängige N-Acyl-Transferase. Sie katalysiert, wenn die Zellmembran durch einen Calcium-Einstrom depolarisiert wird, die Reaktion von Vorstufen des Anandamids. Dabei entsteht aus Phosphatidylethanolamin die Vorläufersubstanz N-Arachidonoyl-Phosphatidylethanolamin (Di Marzo et al., 1994; Cadas et al., 1997; Piomelli, 2003). Das zweite entscheidende Enzym ist eine Phospholipase D. Das fertiggestellte Anandamid wird dann durch erleichterte Diffusion in den Extrazellulärraum freigesetzt und kann an seine Rezeptoren binden (Rau et al., 2016). Nach Wiederaufnahme in die Nervenzellen baut das Enzym Fettsäureamid-Hydrolase das Anandamid wieder ab (Deutsch et al., 2002). Die Abbauprodukte Arachidonsäure und Ethanolamin werden daraufhin wieder zu Membranlipiden umgebaut (Di Marzo et al., 1998).

Das 2-AG wird aus Phosphatidylinositol (PI) hergestellt. Dabei geht man davon aus, dass es zwei mögliche Synthesewege gibt. Das PI kann einerseits von der Phospholipase C gespalten werden, wobei 1,2-Diacylglycerol entsteht. Dieses wird dann durch eine Lipase zu 2-AG umgewandelt. Andererseits kann das PI von der Phospholipase A1 in Lyso-PI umgewandelt werden, das wiederum von der Lyso-Phospholipase C zu 2-AG hydrolysiert wird. (vgl. Piomelli, 2003; Stella et al., 1997)

Die Signalübertragung erfolgt hauptsächlich retrograd, also vom postsynaptischen Neuron auf das präsynaptische. Dadurch wird die Transmitterausschüttung an dieser Synapse gehemmt (Ohno-Shosaku et al., 2001; Castillo et al., 2012; Wilson und Nicoll, 2001b,a). Jedoch gibt es auch eine nicht-retrograde Signalübertragung; postsynaptisch ausgeschüttete Endocannabinoide hemmen ebenfalls postsynaptisch lokalisierte Rezeptoren oder TRPV1-Kanäle (van der Stelt et al., 2005; Bacci et al., 2004). Eine dritte Möglichkeit besteht in der Signalübertragung von einer postsynaptischen Nervenzelle auf eine astrozytäre Zelle, die eine Glutamat-Ausschüttung nach sich zieht (Navarrete und Araque, 2008).

TABELLE 2.1: Endocannabinoide und Cannabinoidrezeptoren.

Endocannabinoid	Referenz	Rezeptoraffinität
Anandamid (N-Arachidonylethanolamid)	Devane et al. (1992)	$CB1 > CB2$
2-AG (2-Arachidonolyglycerol)	Mechoulam und Fride (1995)	$CB1 > CB2$
DEA (Docosatetraenoyl-Ethanolamin)	Hanuš et al. (1993); Barg et al. (1995)	CB1
Di-homo- $\gamma$ -Linolenoyl-Ethanolamin	Hanuš et al. (1993); Barg et al. (1995)	CB1
N-Arachidonoylglycin	McHugh et al. (2010); Parmar et al. (2010)	kein CB-Rezeptor
Virodhamin	Porter et al. (2002)	CB1-Antagonist, CB2-Agonist
Noladinether (2-Arachidonoylglycerol-Ether)	Hanuš et al. (2001)	CB1-selektiv
N-Arachidonoyl-Dopamin	Marinelli et al. (2007)	CB1-selektiv, TRPV1
OEA (Oleylethanolamin)	De Petrocellis und Di Marzo (2010)	kein CB-Rezeptor
PEA (N-Palmitoylethanolamin)	De Petrocellis und Di Marzo (2010)	kein CB-Rezeptor
Stearoylethanolamin	De Petrocellis und Di Marzo (2010)	kein CB-Rezeptor

Diese Tabelle zeigt die wichtigsten Endocannabinoide und die zugehörige Referenz. Außerdem wird die Affinität dieser Endocannabinoide zu den verschiedenen Endocannabinoid-Rezeptoren dargestellt.

### 2.1.3 Rezeptoren und Wirkmechanismen

#### G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Die beiden bekanntesten Cannabinoid-Rezeptoren sind der Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB1) (Devane et al., 1988; Matsuda et al., 1990) und der Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB2) (Munro et al., 1993). Diese beiden Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Das bedeutet, wie in Kapitel 2.1.1 erwähnt: Sobald sie von einem Liganden, der in diesem Fall ein Endocannabinoid ist, gebunden werden, setzen sie eine Signalkaskade in Gang, indem sie ein G-Protein aktivieren. Nach bisherigem Erkenntnisstand sind beide Rezeptoren mit  $G_i$ -Proteinen assoziiert, welche die Adenylatcyclase hemmen, wodurch weniger cAMP entsteht (Howlett, 2005). Der CB1-Rezeptor soll zusätzlich  $G_s$ -Proteine für seine Signaltransduktion nutzen (Glass und Felder, 1997; Calandra et al., 1999). Außerdem gibt es Evidenz, dass der CB1-Rezeptor zudem an der Aktivierung von einwärts gerichteten Kalium-Kanälen beteiligt ist und Calcium-Kanäle hemmt (Pertwee et al., 2010).

Die beiden Rezeptoren weisen unterschiedliche Lokalisationen auf. Dabei differiert auch die Rezeptoren-Dichte in verschiedenen Körperregionen und innerhalb dieser Regionen können die Rezeptoren nochmals unterschiedlich auf verschiedene Neurone verteilt sein (Monory et al., 2006; Childers, 2008; Pertwee, 2008). Die Verteilung der Cannabinoid-Rezeptoren ist außerdem abhängig von der Spezies (Herkenham et al., 1990). So befindet sich der **CB1-Rezeptor** vorrangig auf Nervenendigungen von Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems (Szabo und Schlicker, 2005), vor allem jedoch in Hippocampus, Putamen und Kleinhirn (Mailleux et al., 1992). Im Gehirn ist er einer der am häufigsten vorkommenden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Mechoulam und Parker, 2013). Er bewirkt die Inhibition der Transmitter-Ausschüttung, wie beispielsweise die der exzitatorischen Transmitter Glutamat, Serotonin, Acetylcholin und Noradrenalin oder der inhibitorischen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) und des Glycins (Szabo und Schlicker, 2005; Herlenius und Lagercrantz, 2004; Pertwee et al., 2010). Der CB1-Rezeptor soll auch die synaptische Plastizität über den MAPK-Signalweg beeinflussen können (Howlett et al., 2002). Der MAPK-Signalweg (mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade) ist für die Regulation des Zellzyklus zuständig. Dabei können Zellproliferation, -differenzierung und die Apoptose gesteuert werden (Santarpia et al., 2012). Es handelt sich bei diesem komplexen System immer um mehrere Kinasen, die der Reihe nach durch Phosphorylierung aktiviert werden (Santarpia et al., 2012; Gnad et al., 2016; Seger und Krebs, 1995). Die Aktivierung des CB1-Rezeptors kann Effekte bezüglich Kognition und Gedächtnis nach sich ziehen. Außerdem kann die Motorik beeinflusst werden und es gibt Hinweise auf eine Wirkung bei der Schmerzwahrnehmung (Pertwee et al., 2010). Es hat sich gezeigt, dass der CB1-Rezeptor ebenfalls in nicht-neuronalen Geweben vorkommt, unter anderem in Leberzellen (González-Mariscal et al., 2016), Gefäßen (Bátkai et al., 2001), Herzgewebe (Kaschina, 2016) und

Zellen der Immunabwehr (Jean-Gilles et al., 2015).

Der **CB2-Rezeptor** ist eher im Immunsystem zu finden (Munro et al., 1993; Pertwee et al., 2010), wo er die Zellmigration beeinflusst. Er findet sich jedoch auch auf Zellen des zentralen Nervensystems (van Sickle et al., 2005; Gong et al., 2006) und Mikroglia-Zellen (Núñez et al., 2004). Im Nervensystem ist jedoch der CB1-Rezeptor häufiger (Mechoulam und Parker, 2013). Der CB2-Rezeptor scheint einen protektiven Effekt auf zahlreiche Gewebe zu haben. Dies lassen einige Studien vermuten. Chung et al. (2016) beispielsweise finden mit einem Tiermodell heraus, dass der CB2-Rezeptor eine neuroprotektive Wirkung haben könnte. Mukhopadhyay et al. (2016) schlagen einen nephroprotektiven und antiinflammatorischen Effekt vor und Denaës et al. (2016) beobachten eine Verminderung von entzündlichen Prozessen in der Leber. Aufgrund dieser potentiellen Schutzwirkung des CB2-Rezeptors werden laufend neue synthetische Agonisten hergestellt und erprobt, da man sich eine therapeutische Einsetzbarkeit verspricht (Mechoulam und Parker, 2013; Mukhopadhyay et al., 2016; Salaga et al., 2017; Lin et al., 2017).

Die Affinität der verschiedenen Endocannabinoiden zu den Rezeptoren ist unterschiedlich. Anandamid und 2-AG binden agonistisch mit ähnlicher Potenz den CB1- und den CB2-Rezeptor. Dabei ist die Affinität von Anandamid zum CB1-Rezeptor etwas höher als zum CB2-Rezeptor, ähnliches gilt für 2-AG. Zudem besitzt 2-AG eine höhere Potenz als Anandamid (Pertwee et al., 2010). Noladinether ist CB1-selektiv (Pertwee et al., 2010). Virodhamin ist nach Porter et al. (2002) ein CB2-Agonist und ein CB1-Antagonist; Steffens et al. (2005) nehmen an, es sei ein Antagonist oder inverser Agonist am CB1-Rezeptor. N-Arachidonoyl-Dopamin ist ein CB1-Agonist (Bisogno et al., 2000).

Nicht jede Wirkung von (Endo-)Cannabinoiden kann direkt mit den beiden oben genannten Cannabinoid-Rezeptoren erklärt werden (Brown, 2007; Di Marzo et al., 2000; De Petrocellis und Di Marzo, 2010; Zimmer et al., 1999). Zudem haben die dem Anandamid ähnelnden Substanzen Oleoylethanolamid (OEA), Stearoylethanolamid (SEA) und Palmitoylethanolamid (PEA) ähnliche Wirkungen, ohne an den CB1- oder CB2-Rezeptor zu binden (De Petrocellis und Di Marzo, 2010). Somit ergibt sich eine Grundlage für „neue“ Cannabinoid-Rezeptoren, wie die ebenfalls G-Protein-gekoppelten Rezeptoren GPR119 (Overton et al., 2006), GPR55 (Baker et al., 2006; Drmota et al., 2004; Brown und Wise, 2001) und GPR18 (McHugh et al., 2010).

Der **GPR119** ist vor allem im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas lokalisiert (Overton et al., 2006; Fredriksson et al., 2003). An diesen Rezeptor binden Anandamid und OEA, PEA sowie SEA, wobei Anandamid eine geringere Rezeptoraffinität aufweist (Overton et al., 2006). OEA bindet am stärksten. Da OEA, PEA und SEA im Tiermodell das Essverhalten regulieren (De Fonseca et al., 2001; Terrazzino et al., 2004; Hansen, 2014), nehmen Overton et al. (2006) an, der Rezeptor GPR119 sei für diese Regulation mit verantwortlich. Overton et al. (2006) finden außerdem heraus, dass über stimulierende

G-Proteine die Adenylatcyclase aktiviert wird, was zu einer erhöhten cAMP-Konzentration in der Zelle führt.

Der **GPR55** findet sich vor allem im zentralen Nervensystem (Ryberg et al., 2007; Sawzdargo et al., 1999). Er wird unter anderem von Anandamid und N-Arachidonoyl-Glycin gebunden und aktiviert, wodurch intrazelluläre Calcium-Speicher geleert werden und sich folglich der Calcium-Spiegel in der Nervenzelle erhöht (Lauckner et al., 2008; Console-Bram et al., 2017). Dies geschieht, indem die Phospholipase  $C\beta$  durch ein  $G_q$ -Protein über Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat ( $PIP_2$ ) aktiviert wird und Inositol-1,4,5-trisphosphat ( $IP_3$ ) herstellt, welches letztendlich für die Calciumfreisetzung verantwortlich ist (Lauckner et al., 2008). Der GPR55 steht unter Verdacht, eine kanzerogene Wirkung zu haben, die Studienergebnisse sind jedoch inkonsistent. So finden Andradas et al. (2011) und Pineiro et al. (2011) eine gesteigerte Proliferation von Krebszellen, Huang et al. (2011) hingegen berichten einen protektiven Effekt von Anandamid über GPR55 beim Gallengangskarzinom.

Der **GPR18** befindet sich vor allem in Lymphgeweben, er kommt aber auch in der Lunge, im Gehirn und in den Ovarien und Hoden vor (Gantz et al., 1997; Kohno et al., 2006). Der Ligand für diesen Rezeptor ist wahrscheinlich N-Arachidonoyl-Glycin (McHugh et al., 2010; Kohno et al., 2006). Auch hier kommt es zu einer Calcium-Ausschüttung im Intrazellulärraum über ein  $G_q$ -Protein, außerdem wird der MAPK-Signalweg angestoßen (Console-Bram et al., 2014). Des Weiteren beschreiben Takenouchi et al. (2012) einen Einfluss von N-Arachidonoyl-Glycin und des GPR18 auf den programmierten Zelltod von Makrophagen, woraus sie eine möglicherweise anti-inflammatorische Wirkung schlussfolgern.

Es ist derzeit noch nicht vollständig geklärt, ob die drei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren GPR3, GPR6 und GPR12 ebenfalls dem Endocannabinoidsystem angehören, da noch keine Endocannabinoide als Liganden zugeordnet werden können (Yin et al., 2009; Morales und Reggio, 2017). Die Rezeptoren stimmen zu ca. 60 % in ihrer Aminosäuresequenz miteinander überein (Song et al., 1995) und weisen Ähnlichkeiten mit dem CB1- und CB2-Rezeptor auf (Morales und Reggio, 2017; Fredriksson und Schiöth, 2005). Sie sind hauptsächlich im zentralen Nervensystem zu finden und fördern das Nervenwachstum (Tanaka et al., 2007). Die Wirkung findet über ein  $G_s$ -Protein, cAMP und die Proteinkinase statt (Tanaka et al., 2007; Eggerickx et al., 1995).

## Ionenkanäle

Es wird davon ausgegangen, dass noch weitere Rezeptoren existieren, auf die (Endo-) Cannabinoide eine Wirkung haben (Console-Bram et al., 2012). Dazu gehören verschiedene Ionenkanäle wie beispielsweise Calciumkanäle. Dies wird von White et al. (2001) beschrieben, die im Tierversuch eine durch Anandamid ausgelöste Relaxation der Herzkranzgefäße beobachten, die sich nicht durch eine Bindung an den CB1- oder den CB2-Rezeptor



erklären lässt. Die Autoren nehmen eine Aktivierung des Calciumkanals an. Auch bei Arachidonoyl-Glycin und -Dopamin lässt sich ein Effekt auf Calciumkanäle nachweisen, hier werden die Kanäle gehemmt (Ross et al., 2009). Auch Kaliumkanäle spielen eine Rolle im Endocannabinoidsystem; Romano und Lograno (2006) beschreiben eine Aktivierung von Kaliumkanälen und eine dadurch ausgelöste Gefäß-Relaxation. Anandamid und N-Arachidonoyl-Dopamin binden zudem an Vanilloid-Rezeptoren (TRPV) (Zygmunt et al., 1999; Huang et al., 2002). TRPV-Kanäle gehören zu den transient receptor potential channels (TRP-Kanäle), die vorrangig im sensorischen Nervensystem ausgebildet sind (Caterina et al., 1997). Der TRPV1-Rezeptor ist ein nicht-selektiver Kationenkanal. Er befindet sich auf C- und A $\delta$ -Fasern der peripheren Nerven und spielt eine Rolle in der Schmerzwahrnehmung (Bevan und Geppetti, 1994; Hagenacker et al., 2008). Zygmunt et al. (1999) finden eine durch Anandamid ausgelöste Aktivierung von TRPV1-Kanälen, die eine Vasodilatation nach sich zieht. Huang et al. (2002) beobachten eine Bindung von N-Arachidonoyl-Dopamin an den TRPV1-Rezeptor, die ähnlich stark ist wie die des Capsaicins. Nach dem derzeitigen Forschungsstand gibt es mindestens fünf weitere TRP-Kanäle, die auf Cannabinoide ansprechen (De Petrocellis et al., 2017).

### **Nukleäre Rezeptoren**

Weiterhin scheinen auch nukleäre Rezeptoren, wie Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR), eine Rolle im Endocannabinoidsystem zu spielen. So begründen Rockwell et al. (2006) eine Wirkung von 2-AG im Immunsystem. 2-AG supprimiert Interleukin 2 (IL-2), einen Wachstumsfaktor, der unter anderem an der Reifung von Zellen der Immunabwehr beteiligt ist, über den intrazellulären PPAR $\gamma$ -Rezeptor (Rockwell et al., 2006; Smith, 1988). Außerdem bewirkt 2-AG über PPAR $\gamma$  CB1-abhängig eine Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX-2) und könnte somit inflammatorische Prozesse im Nervensystem dämpfen (Du et al., 2011).

### **Weitere Rezeptoren**

Glycin-Rezeptoren sind weitere Angriffspunkte der (Endo-)Cannabinoide. Die Rezeptoren sind Glycin-abhängiger Chloridkanäle (Betz und Laube, 2006). In Neuronen wirkt Anandamid aktivierend auf drei Untereinheiten des Glycin-Rezeptors. N-Arachidonoyl-Glycin hingegen aktiviert nur die  $\alpha$ 1-Untereinheit und hemmt die Untereinheiten  $\alpha$ 2 und  $\alpha$ 3 (Hejazi et al., 2006; Yévenes und Zeilhofer, 2011). Auch der Glycin-Transporter GLYT2a erfährt eine Beeinflussung durch das Endocannabinoidsystem. Er wird von N-Arachidonoyl-Glycin nicht-kompetitiv gehemmt (Wiles et al., 2006). Toll-like-Rezeptoren (TLR) gehören zum Immunsystem. Sie dienen der Erkennung von Fremdschubstanzen und initiieren dadurch die Immunabwehr (Kawai und Akira, 2010). Diese Rezeptoren könnten ebenfalls von

Cannabinoiden beeinflusst werden (Downer, 2011).

Für das Endocannabinoidsystem werden derzeit zahlreiche Effekte auf unterschiedliche kognitive, psychische und somatische Funktionen diskutiert (Paloczi et al., 2017; Meyer et al., 2018; McPartland et al., 2014). Folglich verspricht man sich neue Therapiemöglichkeiten verschiedener Erkrankungen mit Hilfe von pflanzlichen und synthetischen Cannabinoiden, die in dieses System eingreifen und es modulieren (Grotenhermen und Müller-Vahl, 2016; Khurana et al., 2017; Davidson et al., 2017).

## 2.2 Cannabis als Medikament

In diesem Kapitel werden Cannabis-Arzneimittel und ihr therapeutisches Potential vorgestellt. Dabei ist zu beachten, dass es bisher kaum Daten aus der Humanmedizin gibt. Die meisten Studien zur Rezeptor-Wirkung der Cannabinoide stammen aus Tiermodellen, die nur schwer auf den Menschen zu übertragen sind. Trotzdem können mit Hilfe der Tierversuche Vermutungen zum therapeutischen Potential der Cannabinoide aufgestellt werden. (vgl. Greek und Hansen, 2013)

Für endgültige Evidenz besteht jedoch die klare Indikation der weiteren Erforschung.

### 2.2.1 Phytocannabinoide

Die Pflanze *Cannabis sativa* gehört zur Familie der Hanfgewächse (Cannabaceae). Zur Gattung *Cannabis* gehört neben *Cannabis sativa* die Art *Cannabis indica* (Turner et al., 1980; Schultes et al., 1970). *Cannabis sativa* beinhaltet nach derzeitigem Wissensstand über 500 Bestandteile, davon sind 441 Nicht-Cannabinoide und 144 Cannabinoide bekannt (Chandra et al., 2019). Die Cannabinoide werden wiederum in elf verschiedene Typen unterteilt (ElSohly et al., 2014; Radwan et al., 2009; Turner et al., 2017). Dazu gehören unter anderem der von Mechoulam und Gaoni (1967) entdeckte  $\delta^9$ -trans-THC-Typ (Tetrahydrocannabinol) und der CBD-Typ (Cannabidiol) (Adams et al., 1940). Die anderen Cannabinoid-Typen sind in Tabelle 2.2 aufgelistet.

Die aus *Cannabis sativa* gewonnenen Cannabinoide ähneln sich in ihrer chemischen Struktur. So findet sich bei ihnen eine trizyklische Ringstruktur mit einem Phenol-Ring, an den eine Alkylkette mit fünf Kohlenstoffatomen angehängt ist. Sie besitzen einen zentralen Pyran-Ring, außerdem einen einfach ungesättigten Cyclohexyl-Ring (Howlett et al., 2004) (siehe Abbildung 2.2 und 2.3).

Es gibt psychoaktive und nicht-psychoaktive Cannabinoide. Unter *psychoaktiv* (syn. psychotrop) versteht man die Einflussnahme auf die Psyche. Sie kann zu einer Erregung oder Hemmung des zentralen Nervensystems führen, was Wahrnehmung, Motorik, Kognition,

## Kapitel 2 Hintergrund

Verhalten und Stimmungslage beeinflussen kann. Zudem kann eine psychoaktive Substanz eine psychische und/oder physische Abhängigkeit hervorrufen. (vgl. Barratt et al., 2017)

$\Delta$ -9-THC (Mechoulam, 1970) ist psychoaktiv, für CBD hingegen wurde lange keine psychogene Wirkung angenommen (Agurell et al., 1986; Consroe und Mechoulam, 1987; Bornheim et al., 1993). Solowij et al. (2019) und Bhattacharyya et al. (2010) beschreiben auch für CBD einen psychoaktiven Effekt, der sich jedoch grundlegend vom THC-Effekt unterscheidet. So soll CBD möglicherweise durch THC hervorgerufene psychotische Symptome abmildern können (Bhattacharyya et al., 2010). In den in dieser Arbeit diskutierten Studien werden, neben synthetischen Cannabinoiden, die Cannabinoide THC ( $\Delta$ -9-THC) und CBD verwendet.

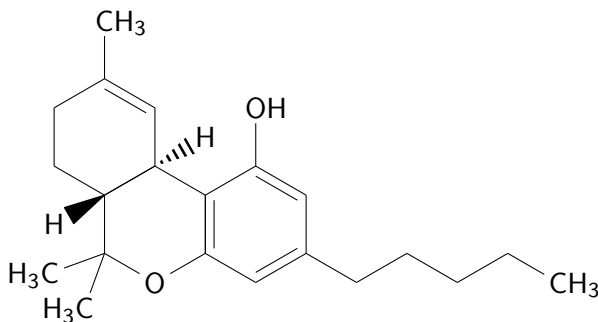
TABELLE 2.2: Cannabinoid-Typen (*Cannabis Sativa*).

Typ	Referenz
$\Delta$ -9-THC	Mechoulam und Gaoni (1967)
$\Delta$ -8-THC	Krejčí und Šantavý (1975)
Cannabigerol (CBG)	Gaoni und Mechoulam (1964)
Cannabichromene (CBC)	Budzikiewicz et al. (1965); Claussen et al. (1966)
Cannabidiol (CBD)	Adams et al. (1940)
Cannabinodiol (CBND)	van Ginneken et al. (1973)
Cannabielsoin (CBE)	Bercht et al. (1973)
Cannabicyclol (CBL)	Shoyama et al. (1972)
Cannabinol (CBN)	Wood et al. (1896)
Cannabitriol (CBT)	Obata und Ishikawa (1966)
Sonstige Cannabinoide	

Diese Tabelle zeigt eine Auflistung der verschiedenen bisher bekannten Cannabinoid-Typen, zu denen die über 100 Cannabinoide aus *Cannabis sativa* gehören, sowie die zugehörigen Referenzen.

### $\delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol (THC)

ABBILDUNG 2.2: Chemische Struktur des THC (vgl. ElSohly und Slade, 2005; Turner et al., 2017).



THC kann, wie Anandamid und 2-AG, sowohl den CB1-, als auch den CB2-Rezeptor binden. Man geht davon aus, dass es ein partieller Agonist ist, da es eine geringere Affinität und Effektivität besitzt als HU-210, eine synthetische Abwandlung des THC. THC hat eine höhere intrinsische Aktivität für den CB1- als für den CB2-Rezeptor (Pertwee et al., 2010; Shao et al., 2016). Die Affinität für den CB1-Rezeptor ähnelt der des Anandamids, wobei THC weniger effizient bindet (Pertwee, 2008). THC scheint weniger selektiv an die CB1-Rezeptoren zu binden, als dies bei Endocannabinoiden der Fall ist (Kreitzer, 2005; Pertwee, 2008). Die Bindung von THC an den CB1-Rezeptor führt in manchen Gehirnregionen zu einer *vermehrten* Ausschüttung von Acetylcholin, Glutamat und Dopamin, wie Tierversuche ergeben (Pistis et al., 2002; Pisanu et al., 2006). Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte das Inhibieren inhibitorischer Transmitter wie GABA sein, das dann indirekt in einer Stimulation resultiert (Pistis et al., 2002; Pertwee, 2008).

Die oben genannte relativ geringe Effizienz von THC könnte ein Hinweis auf die Abhängigkeit von THC von der Rezeptordichte im jeweiligen Gewebe sein. In Regionen mit zu wenigen CB-Rezeptoren könnte THC dann die Agonisten antagonisieren, die mit höherer Effizienz binden (Pertwee, 2008; Patel und Hillard, 2006). Es wird auch diskutiert, ob THC ein Antagonist des CB2-Rezeptors ist (Bayewitch et al., 1996; Kishimoto et al., 2005). Die Dichte der Cannabinoid-Rezeptoren ist abhängig von bestimmten Erkrankungen. Bei diesen Erkrankungen werden die Rezeptoren in betroffenen Geweben vermehrt oder vermindert exprimiert, wodurch Symptome möglicherweise unterdrückt werden können (Pertwee, 2005). Ein Beispiel hierfür ist ein Anstieg der Expression von CB1- und CB2-Rezeptoren im Tiermodell bei neuropathischen Schmerzen (Siegling et al., 2001). Auch chronischer Stress kann vermutlich zu einer Hochregulierung von CB1-Rezeptoren in Teilen des Gehirns führen (McLaughlin et al., 2013). Bei Tumorerkrankungen wie dem hepatozellulären Karzinom (Xu et al., 2006) und dem Prostatakarzinom (Sarfaraz et al., 2005; Roberto et al., 2017) wird ähnliches berichtet, eine protektive Wirkung in vivo ist aber umstritten (Suk et al., 2016). Bei Schlaganfällen (Jin et al., 2000), Epilepsie (Wallace et al., 2003) und gastrointestinalen Erkrankungen (Kimball et al., 2006; Massa et al., 2004) finden sich ähnliche Beobachtungen. Diese Hochregulierung bei Bedarf könnte die Selektivität und Effizienz der CB-Agonisten erhöhen, was besonders für partielle Agonisten wie THC eine Rolle spielt (Pertwee, 2008). Es besteht ein Unterschied zwischen partiellen und vollwertigen Agonisten, da möglicherweise die Effektivität für den partiellen Agonisten noch optimiert werden kann, während die des vollwertigen Agonisten bereits ausgeschöpft ist (Pertwee, 2008; Izzo et al., 2001). Ein weiterer Einflussfaktor auf die Dichte der Cannabinoid-Rezeptoren ist der Agonist selbst (Sim-Selley, 2003; Lichtman und Martin, 2005; Nealon et al., 2017). Eine längere THC-Anwendung könnte demnach die Rezeptordichte und die Bindungs-Effizienz herabsetzen, was eine Toleranzentwicklung nach sich ziehen könnte. Diese Wirkung des THC variiert zwischen einzelnen Gehirnregionen, wie im Tierversuch gezeigt wird (Sim-Selley und Martin, 2002). Dabei scheinen manche Wirkweisen eher einer Toleranzentwicklung zu unterliegen

als andere, was therapeutische Vorteile bringen könnte (Lichtman und Martin, 2005; De Vry et al., 2004).

Nicht nur der CB1- und der CB2-Rezeptor werden von THC beeinflusst. THC inhibiert in vitro den  $5HT_{3A}$ -Rezeptor für Serotonin. Diese Hemmung erfolgt wahrscheinlich allosterisch (Barann et al., 2002). Eine Inhibition dieses Rezeptors kann eine Verminderung von Schmerzen und Übelkeit zur Folge haben (Noyes et al., 1975; Tramèr et al., 2001; Darmani, 2001).

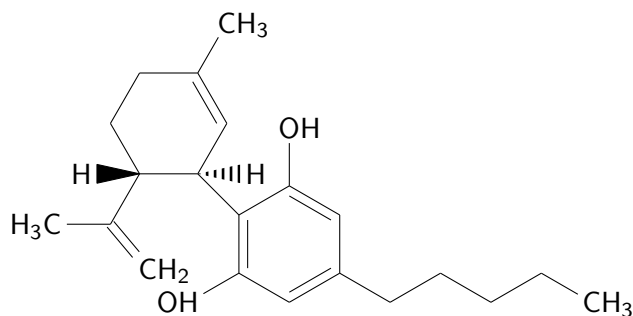
Durch Glycin-Rezeptoren ausgelöste Ionenströme erfahren konzentrationsabhängig eine Verstärkung durch THC, vor allem bei geringen Glycin-Konzentrationen (Hejazi et al., 2006). Dadurch können Schmerzwahrnehmung und Dopamin-Ausschüttung beeinflusst werden (Molander und Söderpalm, 2005; Betz et al., 1999). Da das Dopamin-System an der Entstehung von Sucht beteiligt ist, geht man davon aus, dass THC über diesen Mechanismus zur Suchtentstehung beitragen könnte (Volkow et al., 2017, 2014).

THC ist ein Agonist für den nukleären PPAR $\gamma$ -Rezeptor (Turner et al., 2017; O’Sullivan, 2016). An arteriellen Blutgefäßen sorgt dies für eine Relaxation in vitro, die der Wirkung von Rosiglitazon ähnelt, einem PPAR $\gamma$ -Agonisten aus der Diabetes-Therapie (O’Sullivan et al., 2005; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, 2006). Es gibt außerdem Hinweise auf eine Verlangsamung des Wachstums von Tumorzellen über Aktivierung des PPAR $\gamma$ -Rezeptors (Vara et al., 2013). Auch die Differenzierung von Adipozyten und die Einlagerung von Triacylglyceriden wird über die PPAR $\gamma$ -Rezeptoren gesteuert, außerdem haben sie Einfluss auf entzündliche Prozesse im Gastrointestinaltrakt (Ferré, 2004; Rangwala und Lazar, 2004; d la Lastra et al., 2004). Diese Effekte könnten möglicherweise durch THC moduliert werden, Evidenz liegt bisher nicht vor (Turner et al., 2017).

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren GPR55 und GPR18 können von THC gebunden werden. Die Datenlage zur Beeinflussung des GPR55-Rezeptors ist inkonsistent. So beobachteten Yin et al. (2009) eine sehr schwache Aktivierung. Man geht davon aus, dass es mehrere Bindungsstellen geben könnte (Turner et al., 2017; Anavi-Goffer et al., 2012). THC ist ein Agonist am GPR18-Rezeptor (McHugh et al., 2012).

## Cannabidiol (CBD)

ABBILDUNG 2.3: Chemische Struktur des CBD (vgl. Mechoulam und Shvo, 1963).



CBD hat eine geringe Rezeptor-Affinität sowohl für den CB1- als auch für den CB2-Rezeptor (Thomas et al., 2004; Pertwee, 2008). Es hat sich gezeigt, dass CBD ein nicht-kompetitiver allosterischer negativer Modulator für den CB1-Rezeptor ist (Laprairie et al., 2015). Dies bedeutet, dass CBD die Konformation des Rezeptors so verändert, dass die Bindung eines orthosterischen Liganden beeinflusst werden kann, was somit zu einem funktionellen Antagonismus führt (Keov et al., 2011; Leach et al., 2007; Turner et al., 2017).

Am CB2-Rezeptor wirkt CBD als inverser Agonist (Thomas et al., 2007). Das bedeutet, dass es den Rezeptor hemmt, jedoch nicht dessen andere Agonisten (Kenakin, 2004). Lunn et al. (2006) zeigen, dass inverse Agonisten am CB2-Rezeptor inflammatorische Prozesse abmildern können, indem sie die Leukozyten beeinflussen. Auch die Neutrophilen Granulozyten (McHugh und Ross, 2005) sowie Makrophagen (Sacerdote et al., 2005) unterliegen einem Einfluss durch CBD. Das antiinflammatorische Potential von CBD kann auch in einigen neueren Studien gezeigt werden. Hammell et al. (2016) finden im Tiermodell eine Symptomlinderung bei Arthritis, Pagano et al. (2016) zeigen eine Linderung von entzündlichen Prozessen im Gastrointestinaltrakt. Diese Tatsachen werfen die Frage auf, ob CBD auch an anderen Signalmechanismen beteiligt ist, die nicht von diesen beiden Cannabinoid-Rezeptoren abhängen (Szaflarski und Bebin, 2014; Bakas et al., 2017; Ryan et al., 2007). Dabei ist die geringe Zahl an Studien im Humanbereich zu betonen.

Am GPR55-Rezeptor hat CBD einen antagonisierenden Effekt (Sylantiev et al., 2013). Zudem scheint CBD in Signalwege einzugreifen, bei denen Glycin-Rezeptoren und Adenosin beteiligt sind (Turner et al., 2017). Carrier et al. (2006) untersuchen die immunsuppressive und damit entzündungshemmende Wirkkomponente des CBD. Dabei finden sie eine Verstärkung des Adenosin-Mechanismus, indem die Aufnahme des Adenosins über den equilibrative nucleoside transporter (ENT) gehemmt wird. Zudem können sie eine Aktivierung des  $A_{2A}$ -Rezeptors beobachten. Liou et al. (2008) finden diesen Effekt auch in

Mikrogliazellen der Retina im Tierversuch. Eine antiinflammatorische Wirkung finden auch Ribeiro et al. (2012), die ebenfalls den  $A_{2A}$ -Rezeptor untersuchen. Adenosin ist primär ein DNA-Baustein und bindet an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die auch im Immunsystem lokalisiert sind (Kumar und Sharma, 2009). Mit diesem immunmodulatorischen Effekt scheint ein Teil der antiinflammatorischen Wirkung des CBD begründet werden zu können (Turner et al., 2017). Adenosin hat zusätzlich eine antiarrhythmische Wirkung (Wilbur und Marchlinski, 1997). Da CBD den Adenosin-Signalweg verstärkt, ergibt sich die Hypothese, dass auch CBD gegen Herz-Rhythmus-Störungen helfen könnte. In einem Tierversuch finden Gonca und Darıcı (2015) heraus, dass CBD über den  $A_1$ -Rezeptor antiarrhythmisch wirkt.

Ein weiterer Ansatz für das immunmodulatorische Potential von CBD ist die Bindung an Glycin-Rezeptoren. CBD ist in vitro ein positiver allosterischer Modulator an der  $\alpha_1$ - und der  $\alpha_1\beta$ -Untereinheit des Glycin-Rezeptors in niedriger Konzentration, in höheren Konzentrationen aktiviert es die Rezeptoren direkt (Ahrens et al., 2009). CBD kann außerdem über die  $\alpha_3$ -Untereinheit des Glycin-Rezeptors analgetisch wirken (Xiong et al., 2012).

Auch das Serotonin-System kann von CBD moduliert werden, wobei vor allem die drei Serotonin-Rezeptortypen  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{2A}$  und  $5HT_{3A}$  eine Rolle spielen (Turner et al., 2017). Es kann im Tierversuch ein Effekt auf die Stressreaktion gezeigt werden; CBD reduziert über den  $5HT_{1A}$ -Rezeptor die Antwort des vegetativen Nervensystems auf Stress und auch auf das Verhalten zeigt sich eine abmildernde Wirkung (Resstel et al., 2009; de Paula Soares et al., 2010). CBD hat außerdem möglicherweise einen antidepressiven Effekt. Dieser wird ebenfalls durch Aktivierung der  $5HT_{1A}$ -Rezeptoren ausgelöst, was bei depressiven Patienten normalerweise vermindert der Fall ist (Savitz et al., 2009; Sargent et al., 2000). Zanelati et al. (2010) zeigen, dass CBD im Tiermodell ein ähnliches therapeutisches Potential hat wie das trizyklische Antidepressivum Imipramin (Kuhn, 1958). Hier ist wiederum zu betonen, dass es bisher im Humanbereich keine Studien gibt. Da das Serotonin-System auch in der Therapie von Übelkeit und Erbrechen wichtig ist, wird davon ausgegangen, dass CBD über  $5HT_{1A}$  auch antiemetisch wirkt (Rock et al., 2012; Kwiatkowska et al., 2004; Parker et al., 2004). Dabei gibt es Hinweise für eine dosisabhängige antiemetische Wirkung von CBD bei durch Lithium ausgelöstem Erbrechen. CBD wirkt hier biphasisch, was bedeutet, dass es in geringen Dosen antiemetisch wirkt, jedoch bei höherer Dosierung die emetische Lithium-Wirkung verstärkt (Parker et al., 2004). Cisplatin ist ein stark emetogenes Chemotherapeutikum (Desoize und Madoulet, 2002; Tsang et al., 2009). Hier zeigt sich ebenfalls der biphasische Effekt von CBD (Kwiatkowska et al., 2004). Hinsichtlich einer potentiell neuroprotektiven Wirkung finden Mishima et al. (2005) bei Mäusen mit Verschluss der A. Cerebri media eine Verringerung des Infarktareals unter CBD, wofür ebenfalls der  $5HT_{1A}$ -Rezeptor verantwortlich zu sein scheint. Der  $5HT_{2A}$ -Rezeptor hat

wahrscheinlich einen nur sehr geringen Anteil an der Wirkweise von CBD (Russo et al., 2005). Für den  $5HT_{3A}$ -Rezeptor finden Yang et al. (2010) eine allosterische inhibitorische Wirkung von CBD.

Ein weiterer Rezeptor scheint ebenfalls durch CBD beeinflusst zu werden: CBD aktiviert TRP-Kanäle (Turner et al., 2017). In vitro kann eine Aktivierung von TRPV1-, TRPV2- und TRPA1-Kanälen gezeigt werden (De Petrocellis et al., 2011; Bisogno et al., 2001; Qin et al., 2008; Iannotti et al., 2014). In Tiermodellen findet sich eine Interaktion mit dem TRPV1-Kanal (Mechoulam et al., 2007; Izzo et al., 2009). Maione et al. (2011) beschreiben eine schmerzhemmende Wirkung von CBD über TRP-Kanäle. Am GPR18-Rezeptor antagonisiert CBD die Wirkung von THC und N-Arachidonoyl-Glycin (McHugh et al., 2014). CBD greift folglich offenbar in verschiedene CB-unabhängige Signalwege ein, die unter anderem an der Stressreaktion, psychiatrischen Auffälligkeiten, Verhalten, Übelkeit und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind.

Die Wirkung von CBD kann man sich möglicherweise zu Nutze machen, wenn man es mit THC kombiniert. Man geht davon aus, dass CBD die Nebenwirkungen von THC, wie innere Unruhe, Sedierung oder Herzrhythmusstörungen, abmildern kann (Russo et al., 2005; Zuardi et al., 1982; McPartland und Russo, 2001). Dadurch werden höhere THC-Dosierungen toleriert, was, zusätzlich zur CBD-Wirkung selbst, die therapeutische Wirksamkeit erhöhen könnte (Turner et al., 2017). Hierbei ist zu beachten, dass CBD, alleine angewendet, in hohen Dosierungen intoxikierend wirken kann (Solowij et al., 2019). So konnten Solowij et al. (2019) Überdosierungssymptome wie Derealisation, Depersonalisation und Wahrnehmungsstörungen beobachten.

### 2.2.2 Synthetische und gemischte Cannabis-Arzneimittel

*Sativex*<sup>®</sup> ist das erste in Deutschland zugelassene Cannabis-Arzneimittel. Es ist seit dem Jahr 2010 zugelassen. Dieses oromukosale Spray setzt sich aus 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Sprühstoß zusammen. Ein Sprühstoß enthält 100  $\mu$ l der Substanz. Die Wirkstoffe werden aus Extrakten von *Cannabis sativa* gewonnen. Ansonsten enthält die Flüssigkeit Ethanol, Propylenglykol und Pfefferminzöl. Das Medikament wird derzeit von GW Pharma Ltd und Almirall Hermal GmbH vertrieben. Das Arzneimittel wird in der Mundhöhle angewandt, wobei beachtet werden soll, dass bei wiederholten Anwendungen unterschiedliche Stellen im Mundraum besprüht werden, um Ulzerationen zu vermeiden. Begonnen wird die Therapie mit einer Titrationsphase, in der die Anzahl der Sprühstöße kontinuierlich gesteigert wird. Die maximale empfohlene Dosis beträgt dabei 12 Sprühstöße pro Tag, was einer täglichen Dosis von 32,4 mg THC und 30 mg CBD entspricht. Die am besten vertragene Dosis wird in einer Erhaltungsphase weiterhin eingenommen. Zugelassen ist Sativex in Deutschland bei Patienten mit Multipler Sklerose mit Spastizität, wenn die



etablierten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind und zu Beginn der Sativex-Therapie eine Symptombesserung eintritt. Kontraindikationen beinhalten Überempfindlichkeiten und psychiatrische Störungen außer Depressionen, die mit der Grunderkrankung begründet werden können. Zudem ist Sativex in der Stillzeit kontraindiziert und die Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen. (vgl. Fachinformation Almirall Hermal GmbH, 2015)

*Cannador*<sup>®</sup> ist ein Cannabis-Extrakt (CBE), der oral verabreicht wird und standardisierte Mengen von THC und CBD enthält (Fox et al., 2004).

*Nabilon* ist ein vollsynthetisches THC-Derivat (Archer et al., 1977). Vertrieben wird der Wirkstoff in Deutschland seit September 2015 von der Firma AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH unter dem Handelsnamen *Canemes*<sup>®</sup> in Kapselform. Pro Kapsel sind 1 mg Nabilon, Stärke, Gelatine, Eisenoxid und Titandioxid enthalten. Zugelassene Indikationen für Canemes sind Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie, die mit herkömmlichen Medikamenten nicht gebessert werden kann. Die Patienten nehmen 1 bis 2 mg zweimal pro Tag ein, die Maximaldosis beträgt 6 mg pro Tag und sollte auf drei Einnahmen aufgeteilt sein. Kontraindiziert ist Canemes bei Überempfindlichkeiten. Es wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. (vgl. Fachinformation AOP Orphan Pharmaceuticals AG, 2016)

*Dronabinol* ist ein teilsynthetisches THC-Derivat (Grotenhermen und Müller-Vahl, 2012). Es wird in Deutschland von Bionorica Ethics und THC Pharm betrieben, der Handelsname lautet *Marinol*<sup>®</sup>. Gemäß der Fachinformation von THC Pharm kann Dronabinol in Tropfenform, als orale Kapseln und inhalativ verabreicht werden. Dabei entsprechen drei bis vier Tropfen der empfohlenen initialen Tagesdosis von 2,5 mg Dronabinol täglich. Die Patienten sollen die Medikation vor dem Essen einnehmen. THC Pharm gibt keine konkrete maximale Tagesdosis an. So können die Patienten die Dosis so lange steigern, bis sie eine zufriedenstellende Wirkung feststellen. Bei der inhalativen Anwendungsform ist eine anfängliche Dosis von 0,5 mg täglich empfohlen, die durchschnittlichen Tagesdosen sind bei der inhalativen Form wesentlich geringer. Dronabinol findet bei verschiedenen Indikationen Anwendung: Es wird als Analgetikum eingesetzt sowie gegen Übelkeit und Appetitlosigkeit. Außerdem kann es gegen Spastiken und Tremor eingesetzt werden. Meist wird es zusätzlich zu anderen analgetischen Medikamenten verordnet. Aufgrund seiner Plazentagängigkeit wird von einer Anwendung während der Schwangerschaft abgeraten, auch in der Stillzeit wird es nicht empfohlen. (vgl. Fachinformation THC Pharm GmbH, 2012)

### 2.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Sicherheit von Cannabinoiden wurde bislang vor allem für den Freizeitgebrauch evaluiert (Wang et al., 2008; Ford et al., 2017). Der Freizeitkonsum von Cannabis ist in Deutschland illegal, da es zu den Betäubungsmitteln zählt, deren Freizeitkonsum laut

Betäubungsmittelgesetz verboten ist. Es hat sich gezeigt, dass der Gebrauch von THC sowohl körperliche als auch psychische Folgen haben kann, wobei die psychischen Folgen im Vordergrund stehen (Soyka et al., 2017). Dazu gehören Panikstörungen, Psychosen und affektive Störungen (Moore et al., 2007; Gibbs et al., 2015). Sie können eine bereits bestehende Störung verstärken (Lev-Ran et al., 2013). Auch kognitive Defizite wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, ein eingeschränktes Abstraktionsvermögen, sowie ein vermindertes Lernvermögen können resultieren (Hoch et al., 2015; Grant et al., 2003; Schreiner und Dunn, 2012). Somatische Folgen sind Koordinationsprobleme und Übelkeit (Hoch et al., 2015). Eine weitere Gefahr ist die psychische und körperliche Cannabis-Abhängigkeit, die vor allem mit einem stetig steigenden THC-Gehalt einhergeht (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2017; Soyka et al., 2017). Eine akute Intoxikation kann ebenfalls auftreten (Hall und Degenhardt, 2009; Hoch et al., 2015). Cannabis-Rückstände sind bis zu fünf Wochen im Urin nachweisbar, für einen akuten Nachweis ist auch eine Blutanalyse möglich (Musschoff und Madea, 2006).

Die systematische Übersichtsarbeit von Wang et al. (2008) gibt einen Überblick über 23 Studien, die sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von *medizinischem* Cannabis auseinandersetzen. Dabei lassen sich nur für die Kurzzeitbehandlung mit Cannabinoiden Aussagen ableiten, denn die längste Studiendauer beträgt lediglich 12 Monate. Betrachtet werden Interventionen mit Sativex-Mundspray und THC oder THC in Kombination mit CBD zur oralen Einnahme. Schwere UAW und Todesfälle unterscheiden sich dabei nicht signifikant zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen, unter Cannabis-Medikation werden vor allem respiratorische, gastrointestinale und neuronale UAW berichtet. Respiratorische UAW sind unter anderem Dyspnoe, entzündliche Prozesse und Lungenembolien, zu den gastrointestinalen UAW gehören Opstipation und Diarrhoen, Entzündungen, Schmerzen und Ulcera. Im Nervensystem werden Krampfanfälle, Schwindel und MS-Rückfälle beobachtet. Insgesamt zeigen sich häufig Harnwegsinfekte und Übelkeit. Mildere UAW treten unter Cannabis häufiger auf als in den Vergleichsgruppen, die Inzidenz ist insgesamt höher als bei schweren UAW und beträgt 10,37 Ereignisse pro Patient jährlich. Hier kommen hauptsächlich neuronale Störungen, vor allem Schwindel, in Betracht. Wang et al. (2008) merken an, die Datenlage sei unzureichend, um die Sicherheit abschließend bewerten zu können.

Gemäß der Fachinformation für Sativex hat dieses Medikament als häufigste Nebenwirkung (sehr häufig, Auftreten bei  $\geq 10\%$  der Patienten) Schwindelanfälle, vor allem zu Therapiebeginn. Müdigkeit ist ein weiteres sehr häufiges Symptom. Diese UAW bilden sich jedoch im Laufe der Therapie zum Großteil zurück. Bei gleichzeitiger Gabe von anderen schlafanstoßenden Substanzen kann es zu einem additiven sedierenden Effekt kommen. Zwischen 10 % und mehr als 1 % (häufig) der Patienten erleben eine Veränderung des Appetits, psychiatrische Folgen wie Veränderungen in der Stimmung, neuronale Störungen

## *Kapitel 2 Hintergrund*

und ein Schwindelgefühl. Auch Verdauungsstörungen, Schleimhautveränderungen, Erbrechen und Schmerzen in der Mundhöhle sowie eine erhöhte Sturzneigung kommen häufig vor. Gelegentlich, was einer Häufigkeit zwischen 1 % und 0,1 % entspricht, erleben die Patienten Infektionen im Rachen, Veränderungen der Sinneswahrnehmung und des Bewusstseins, Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, respiratorische Probleme und gastrointestinale Schmerzen. Obwohl THC und CBD das CYP-System beeinflussen, scheint Sativex in vivo keine Inhibition herbeizuführen, da die Konzentrationen viel höher sein müssten. Eine gleichzeitige Gabe mit anderen Inhibitoren von CYP3A4 kann die Wirkung von Sativex beeinflussen. Werden zusätzlich zu Sativex Induktoren von CYP3A4 verabreicht, kann dies mit einem starken Wirkungsverlust von Sativex einhergehen. Alkohol kann ebenfalls mit Sativex interagieren. (vgl. Fachinformation Almirall Hermal GmbH, 2015)

Für Nabilon sind in der Fachinformation die häufigen UAW Somnolenz, Ataxie und Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen angegeben. Außerdem sind Sehstörungen, Schwindel und ein niedriger Blutdruck sowie Mundtrockenheit häufig beobachtete Nebenwirkungen. Selten hingegen treten Probleme hinsichtlich der Koordination und Orientierung oder ein Tremor auf. Ebenfalls selten sind psychiatrische UAW wie Depression, Angst und Psychosen, sowie ein verringerter Appetit, Herzrhythmusstörungen und Schmerzen in Abdomen. Die sedierende Wirkung von Nabilon kann durch andere Medikamente mit sedierender Wirkung verstärkt werden. Wechselwirkungen können sich unter anderem auch mit anticholinergen Substanzen, Trizyklika und muskelrelaxierenden Wirkstoffen zeigen. (vgl. Fachinformation AOP Orphan Pharmaceuticals AG, 2016)

Dronabinol kann Mundtrockenheit, Herzrhythmusstörungen und orthostatischen Schwindel hervorrufen. Auch psychische UAW, zu denen Veränderungen in der Stimmungslage, Erinnerungsfähigkeit und Kognition gehören, können auftreten. Schwindel, Übelkeit, Halluzinationen, Verfolgungswahn, Verwirrtheit und Sedierung sind seltene Nebenwirkungen. Dronabinol kann mit einigen Psychopharmaka in Wechselwirkung treten. Dazu gehören Trizyklika, Opiate, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Amphetamine, Barbiturate und Benzodiazepine sowie Alkohol. Die Fahrtüchtigkeit kann beeinträchtigt werden. (vgl. Fachinformation THC Pharm GmbH, 2012)

Cannabinoide können das Cytochrom-P450-System (CYP-System) beeinflussen, was zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen kann, die ebenfalls über dieses Enzymsystem metabolisiert werden (Stout und Cimino, 2014; Pal und Mitra, 2006; Hafner et al., 2010). Es sind mehr als 40 Isoformen dieser membrangebundenen Häm-Enzyme bekannt, die in der Leber unter anderem Reaktionen für die Elimination von Fremdstoffen katalysieren (Klingenberg, 1958; Rendic, 2002; Hasler et al., 1999). Wird dieses System von Medikamenten inhibiert, können andere Stoffe langsamer verstoffwechselt werden, was deren Nebenwirkungen verstärken kann. Induziert hingegen ein Medikament das CYP-

System, werden andere Substanzen schneller metabolisiert, wodurch sich ihre Wirkung abschwächen kann (Hasler et al., 1999; Lin, 2006). Ein bekannter Induktor des CYP-Systems ist das Johanniskraut (Henderson et al., 2002), zu den Inhibitoren gehört das Antiarrhythmikum Amiodaron (Hollenberg, 2002; Ohyama et al., 2000). Cannabinoide greifen in diesen Stoffwechselweg ebenfalls ein. So interagiert beispielsweise THC mit den Isoformen CYP2C9 und CYP3A4 (Yamaori et al., 2012; Matsunaga et al., 2000), CBD inhibiert CYP2C19, CYP3A4 und CYP3A5 (Jiang et al., 2011, 2013; Yamaori et al., 2011).

## **2.3 Krankheitsbilder**

In diesem Kapitel werden die in dieser Arbeit untersuchten Indikationen für die Anwendung von Cannabis-Arzneimitteln vorgestellt. Dazu gehören neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen, das Glaukom sowie ausgewählte gastroenterologische Erkrankungen. Die Auswahl der Krankheiten erfolgt anhand der ausreichenden Anzahl qualitativ ausreichender Studien. Für diese Erkrankungen gibt es bereits Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit von Cannabis-Arzneimitteln. Dabei können die folgenden Erkrankungen eingegrenzt werden: Zu den untersuchten neurologischen Erkrankungen gehören Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien sowie Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose. Die eingeschlossenen gastroenterologischen Erkrankungen umfassen das Reizdarmsyndrom und Chronisch-Entzündliche Darmerkrankungen. Außerdem wird das Glaukom untersucht. Ein weiteres wichtiges Feld sind chronische Schmerzen. Auf dieses Themengebiet wird im Rahmen dieser Arbeit aus Kapazitätsgründen nicht speziell eingegangen, zudem existieren bereits Übersichtsarbeiten (vgl. Hoch et al., 2018; Whiting et al., 2015). Ätiologie, Pathogenese, klinische Symptomatik, Diagnose und Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden vorgestellt. Im Anschluss erfolgt jeweils ein Bezug auf das Endocannabinoidsystem und eine Erläuterung, wie dieses System für eine Therapie mit Cannabis-Arzneimitteln genutzt werden kann.

### **2.3.1 Neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen**

#### **2.3.1.1 Morbus Parkinson**

Die Parkinson-Erkrankung, auch genannt idiopathisches Parkinson-Syndrom, ist nach ihrem Erstbeschreiber James Parkinson benannt (Parkinson, 2002, 1817). Sie ist weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Connolly und Lang, 2014). Die Krankheit wird durch die vier Hauptsymptome Ruhetremor, Rigidität, Bradykinesie und posturale Instabilität charakterisiert, wobei einzelne Symptome dominieren können. Zusätzlich zu

diesen motorischen Symptomen treten nicht-motorische auf (Jankovic, 2008).

## **Ätiologie und Pathogenese**

Ursächlich ist der Zelluntergang dopaminergischer Nervenzellen in der Substantia Nigra im Mesencephalon, der eine verminderte Dopamin-Signaltransduktion nach sich zieht (Damier et al., 1999; Hassler, 1938). Es entsteht ein Dopaminmangel im Striatum (Benazzouz et al., 2014). Dadurch wird der Output der Basalganglien über komplexe Schaltkreise zum Thalamus verstärkt, was wiederum, da der Thalamus durch GABAerge Neurone gehemmt wird, zu einer eingeschränkten Motorik führt (Wichmann et al., 2011; Schwartzman und Alexander, 1985). Auch andere Regionen im Gehirn wie der Locus Coeruleus, die Substantia innominata und das vegetative Nervensystem sind betroffen (Dunois et al., 1983). Daraus resultiert ein zusätzlicher Serotonin-Mangel und auch das Acetylcholin-Transmittersystem wird beeinflusst (Scatton et al., 1983; Burghaus et al., 2003).

## **Klinik**

Die Bradykinesie ist auf eine verminderte kortikale Aktivierung zurückzuführen, wodurch es zu verlangsamten Bewegungsabläufen kommt (Berardelli et al., 2001; Hallett und Khoshbin, 1980). Zudem sind die Reaktionszeiten verlängert und die Feinmotorik ist eingeschränkt (Cooper et al., 1994; Giovannoni et al., 1999). Auch Dysarthrie, Hypomimie und ein vermindertes Mitschwingen der Arme können beobachtet werden (Jankovic, 2008). Die Akinesie, also ein Bewegungsverlust, führt auch zum sogenannten „Freezing“, wodurch Patienten häufig stürzen können (Giladi et al., 2001; Bloem et al., 2004). Dieses Phänomen tritt bevorzugt in den Beinen während des Laufens auf (Plotnik et al., 2008). Es kommt zu einer plötzlichen reversiblen Bewegungsunfähigkeit, die sich beispielsweise in einer Starthemmung äußert (Schaafsma et al., 2003).

Ruhetremor tritt bei Morbus Parkinson mit einer Frequenz zwischen vier und sechs Hertz vorrangig an den Händen und Füßen auf, kann aber auch Teile des Gesichts betreffen. Bei Bewegung oder während des Schlafs ist er nicht zu beobachten (Jankovic, 2008). Zusätzlich zum Ruhetremor können Parkinson-Patienten auch einen posturalen Tremor bekommen (Jankovic et al., 1998). Diese Tremor-Form könnte eine Unterform des Ruhetremors sein und tritt verzögert auf (Belvisi et al., 2017). Der Tremor kann sich im Laufe der Zeit verändern, bei manchen Patienten verschwindet er, bei anderen wiederum wird er stärker und es gibt Berichte von Patienten ohne Ruhetremor (Hughes et al., 1993; Martin et al., 1973).

Rigidität, ausgelöst durch einen erhöhten Muskeltonus, kann sich auf zwei Arten zeigen. Zum Einen gibt es das bekannte Zahnrad-Phänomen, bei dem die Steifigkeit oft mit dem

Ruhetremor assoziiert ist, zum Anderen wird eine konstante Rigidität beschrieben, die im Laufe der Erkrankung an Schwere zunimmt (Broussolle et al., 2007). Die Steifigkeit kann sowohl proximal als auch distal beobachtet werden (Jankovic, 2008). Mit der Rigidität können Schmerzen einhergehen (Stamey und Jankovic, 2007; Riley et al., 1989) und sie kann Deformitäten auslösen (Jankovic, 2008).

Posturale Instabilität tritt eher in späten Stadien der Erkrankung auf und ist für zahlreiche Stürze und Hüftfrakturen verantwortlich (Williams et al., 2006; Roller et al., 1989). Sonstige motorische Auffälligkeiten können ein Wiederauftreten frühkindlicher Reflexe und eine bulbäre Dysfunktion sein (Vreeling et al., 1993; Jankovic, 2008). Es zeigen sich Sprach- und Schluckbeschwerden sowie Hypersalivation und okuläre Beschwerden (Hunker et al., 1982; Jankovic, 2008; Biousse et al., 2004).

Neben den zahlreichen motorischen Symptomen gibt es einige nicht motorische. Das vegetative Nervensystem kann betroffen sein, was zu abnormer Schweißsekretion, orthostatischen Problemen und Erektionsschwierigkeiten führen kann (Pursiainen et al., 2007; Tsukamoto, 2016). Die kognitive Leistung kann abnehmen; Morbus Parkinson kann mit Demenzen einhergehen (Aarsland et al., 2003). Hinzu kommen andere psychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen (Ravina et al., 2007) und Zwangshandlungen ähnelnde Verhaltensweisen (Miyasaki et al., 2007). Schlafstörungen gehören ebenfalls zu den Parkinson-Symptomen (Ondo et al., 2001). Ein verändertes Geruchsempfinden kann zudem ein früher Hinweis auf eine Parkinson-Erkrankung sein (Ponsen et al., 2004).

### **Diagnose**

Morbus Parkinson ist eine klinische Diagnose, die sich aus der Symptomatik und dem Ansprechen auf das Medikament Levodopa zusammensetzt (Rao et al., 2003; Savitt et al., 2006; Rizzo et al., 2016). Es gibt außerdem neuere Diagnose-Optionen wie Bildgebung der Substantia nigra oder die Analyse von Biomarkern im Serum (Goldknopf, 2017; Cosottini et al., 2014; Shahnawaz et al., 2017).

### **Therapie**

Die pharmakologische Therapie der Parkinson-Erkrankung ist symptomatisch (AlDakheel et al., 2014). Meist wird den Patienten zunächst ein Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) verschrieben. Diese Substanzen sorgen für einen geringeren Abbau von Dopamin, Beispielsubstanzen sind Selegilin und Rasagilin (Foley et al., 2000; Connolly und Lang, 2014). Der Dopaminabbau wird von Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmern) wie Entacapon und Tolcapon ebenfalls gehemmt (Männistö et al., 1992; Kaakkola, 2000). Außerdem gibt es anticholinerge Medikamente, zu denen Biperiden gehört. Sie haben jedoch

starke Nebenwirkungen (Brocks, 1999; Connolly und Lang, 2014). Dopaminagonisten wie Amantadin sind für Frühstadien der Erkrankung gut geeignet (Metman et al., 1998; Schwab et al., 1969).

Das für die Parkinson-Therapie wichtigste Medikament ist Levodopa (Ferreira et al., 2013). Levodopa ist eine Vorstufe des Dopamins und wird meist zusätzlich zu einem Dopa-Decarboxylasehemmer wie Carbidopa verabreicht, welcher die Bioverfügbarkeit von Levodopa verbessert (Nutt et al., 1985; Cotzias et al., 1967, 1969). Da Levodopa, im Gegensatz zu Dopamin, die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, werden die Dopamin-Defizite im Gehirn ausgeglichen und die Parkinson-Symptomatik bessert sich (Daubner et al., 2011; Iversen, 2010; Parkinson Study Group, 2004; Haddad et al., 2017). Die Levodopa-Therapie hat große Nachteile: Nach längerer Levodopa-Therapie kommt es zu Wirkungsschwankungen und Dyskinesien (Fahn et al., 2004; Sharma et al., 2015). Diese Dyskinesien äußern sich in Chorea und Choreoathetosen sowie Ballismus, Akathisie und Myoklonien. Sie treten zunächst eher in den Beinen und später auch in den Armen auf (Thanvi et al., 2007). Unter Chorea versteht man ungerichtete, schnelle und wellenartige Bewegungen (Schulz, 2011). Eine Unterform ist der Ballismus, der durch ruckartige schleudernde Armbewegungen gekennzeichnet ist (Thanvi et al., 2007). Dystonien sind ein weiteres Symptom. Die Dyskinesien werden unterschiedlich klassifiziert: Wenn der Levodopa-Spiegel sein Maximum erreicht, kann es zu meist chorea-artigen Dyskinesien kommen; ist der Spiegel sehr gering, spricht man von „OFF“-Dystonien. Zudem gibt es Dyskinesien, die auftreten, während der Spiegel steigt oder fällt. (vgl. Thanvi et al., 2007)

Der Grund für diese Dyskinesien liegt wahrscheinlich in einer Hemmung des Putamens durch Levodopa, woraus über eine Disinhibition des Globus Pallidus externus und eine Inhibition des Nucleus subthalamicus eine verringerte Hemmung des Thalamus resultiert. Dadurch kommt es zu einer Übererregung des Cortex. (vgl. Crossman, 1990; Sharma et al., 2015)

Die Stärke der Levodopa-induzierten Dyskinesien hängt davon ab, wie weit der Zelluntergang dopaminergischer Neurone fortgeschritten ist (Boyce et al., 1990). Sind noch dopaminerge Neurone vorhanden, so kann das Levodopa in Dopamin umgewandelt und gespeichert werden. Dadurch kann es kontinuierlich freigesetzt werden. Ist dies jedoch nicht der Fall, kann kein Dopamin gespeichert und kontrolliert freigesetzt werden, was dann zu stark schwankenden Spiegeln führt (Lopez et al., 2001; Brown et al., 1999; Metman et al., 2000; Sharma et al., 2015; Hauser et al., 2006). Es gibt noch zahlreiche andere Signalwege, die an der Entstehung von Levodopa-induzierten Dyskinesien beteiligt sind, zu denen unter anderem die Aktivierung einiger wichtiger Kinasen gehört (Santini et al., 2007; Corvol et al., 2004).

Es scheint auch einen Zusammenhang zwischen Glutamat und Levodopa-induzierten Dyskinesien zu geben (Chase und Oh, 2000; Chase, 1998). Da das Striatum sowohl von

dopaminergen als auch von glutamatergen Neuronen versorgt wird, kommt es bei einer Störung im Dopamin-System zu einer Hypersensitivität von Glutamatrezeptoren, was Dyskinesien auslösen kann (Calon et al., 2003). Dabei sind metabotrope und ionotrope Rezeptoren betroffen (Mela et al., 2007; Gardoni et al., 2006).

Patienten, bei denen die Parkinson-Erkrankung schon früh ausgebrochen ist, zeigen ein höheres Risiko für Levodopa-induzierte Dyskinesien (Kumar et al., 2005) und die Schwere der Dystonien ist von der Levodopa-Dosis abhängig (Nutt et al., 1992). Levodopa-induzierte Dyskinesien können für die Patienten therapielimitierend belastend sein (Pecchevis et al., 2005). Um sie zu verhindern oder abzumildern gibt es zahlreiche Ansätze wie Levodopa-Präparate mit einer längeren Halbwertszeit (Block et al., 1997) oder eine kontinuierliche parenterale Levodopa-Applikation (Nyholm et al., 2005). Zudem können COMT-Inhibitoren, Dopamin-Rezeptor-Agonisten, NMDA-Rezeptor-Antagonisten und viele andere Substanzen eingesetzt werden (da Silva-Júnior et al., 2005; Holloway et al., 2004).

Die nicht-medikamentöse Parkinson-Therapie beinhaltet Bewegungs- und Physiotherapie (Bloem et al., 2015). Außerdem kann eine tiefe Hirnstimulation in späteren Erkrankungsstadien eingesetzt werden. Dabei werden Elektroden in Gehirnregionen, wie beispielsweise im Nucleus subthalamicus oder im Globus pallidus internus, implantiert und verändern dort die Signalübertragung (Deuschl et al., 2006; Williams et al., 2010). Dadurch kann die Mobilität verbessert werden und Dyskinesien werden abgemildert (Krack et al., 2003). Neurochirurgisch können auch ablative Verfahren an Thalamus, Globus Pallidus und Nucleus subthalamicus durchgeführt werden (Krack et al., 2017).

### **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Das Endocannabinoidsystem könnte in der Therapie von Levodopa-induzierten Dyskinesien eine Rolle spielen (Mathur und Lovinger, 2012). Im Striatum finden sich zahlreiche CB1-Rezeptoren (Herkenham et al., 1990). Auch die Nervenendigungen der Neurone, die das Striatum mit der Substantia nigra verbinden, und cortikostriatale Bahnen enthalten präsynaptische CB1-Rezeptoren (Morera-Herreras et al., 2010). Da durch die Bindung von Endocannabinoiden an diese Rezeptoren die Transmitter-Ausschüttung gehemmt wird, geht man davon aus, dass auch die Erregbarkeit abnimmt (Gerdeman und Lovinger, 2001). Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, dass Levodopa-induzierte Dyskinesien durch ein Endocannabinoid-Defizit verstärkt werden können (Ferrer et al., 2003; Morgese et al., 2007). Dies könnte beispielsweise über Antagonisten des Abbau-Enzyms FAAH funktionieren, allerdings gibt es noch einige Unklarheiten bezüglich dieser Thematik (Sharma et al., 2015). Da Glutamat an der Entstehung Levodopa-induzierter Dyskinesien beteiligt ist, könnten NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie Amantadin gegen Levodopa-induzierte Dyskinesien eingesetzt werden (Blanchet et al., 1998; Metman et al., 1998).



Auch die motorische Parkinson-Symptomatik selbst könnte durch eine Modulation des Endocannabinoidsystems abgemildert werden (Kreitzer und Malenka, 2007). Im Tiermodell hat sich gezeigt, dass Agonisten des CB2-Rezeptors die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra und im Striatum verhindern und Antagonisten des CB1-Rezeptors Bewegungsstörungen abmildern könnten (Price et al., 2009; González et al., 2006). Konkret konnte der neuroprotektive Effekt auch bei den beiden Substanzen THC und CBD beobachtet werden (Lastres-Becker et al., 2005). Dies wird auf eine Entzündungshemmung zurückgeführt (Mounsey et al., 2015; Chiurchiù et al., 2018). Der CB2-Rezeptor könnte zudem neuroprotektiv wirken, indem der oxidative Stress in den Nervenzellen reduziert, die Blut-Hirn-Schranke geschützt, sowie die Synthese neurotoxischer Mediatoren inhibiert wird (Chung et al., 2016; Javed et al., 2016).

### **2.3.1.2 Chorea Huntington**

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Symptomtrias aus motorischen, psychischen und kognitiven Defiziten (Walker, 2007; Woldag et al., 1997). Die Erkrankung ist nach George Huntington benannt, der die klinische Symptomatik beschrieb (Huntington et al., 1872).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Lebenserwartung wird durch die Erkrankung stark eingeschränkt, nach Erkrankungsbeginn liegt die Prognose bei 20 Jahren (Walker, 2007). Der Erkrankungsbeginn ist meist im mittleren Alter, prinzipiell kann Chorea Huntington sich jedoch in jedem Alter manifestieren (Myers, 2004). Davor zeigen die Patienten keine Anzeichen der Erkrankung, es gibt jedoch eine präsymptomatische Phase, in der sie schon nachgewiesen werden kann, obwohl die Patienten noch nichts bemerken (Snowden et al., 1998).

Die Ursache der Erkrankung liegt in einem Defekt im Huntingtin-Gen, welches sich auf Chromosom 4 befindet (Losekoot et al., 2013). Es kodiert für das Protein Huntingtin, das hauptsächlich in zentralen Nervenzellen zu finden ist und dessen Funktion nicht abschließend geklärt ist (Trottier et al., 1995; Ferrante et al., 1997; Waldvogel et al., 2014). Wird durch den Gen-Defekt das CAG-Triplett mehr als 40 mal wiederholt, kommt es zu einer vollständigen Penetranz der Erkrankung, bei Wiederholungen zwischen 36 und 40 mal gibt es eine unvollständige Penetranz (Rubinsztein et al., 1996; Losekoot et al., 2013). Neumutationen kommen bei 7,8 % der Patienten vor (Semaka et al., 2006; Almqvist et al., 2001). Bei einer höheren Anzahl an Triplett-Repeats und wenn die Krankheit paternal vererbt wird, kommt es zu einer Antizipation, was bedeutet, dass die Krankheit im Laufe der Vererbung immer früher auftritt und einen schwereren Verlauf zeigt (Ranen et al., 1995).

Es kommt zu einem Zelluntergang im Striatum (Calabresi et al., 2014; Waldvogel et al., 2014; Rüb et al., 2016). Auch die Substantia Nigra und Teile des Cortex degenerieren, außerdem werden hippocampale Strukturen, Purkinje-Zellen im Kleinhirn und Teile des Hypothalamus geschädigt (Walker, 2007; Waldvogel et al., 2014). Im Zellkern und im Zytoplasma entstehen Einschlüsse von Aggregaten aus mutiertem Huntingtin und Polyglutamin. Diese Einschlüsse können schon vor Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden, sie scheinen jedoch eher einen protektiven Effekt zu haben und den Zelltod der Neurone zu verzögern (Gómez-Tortosa et al., 2001; Ramdzan et al., 2017; Arrasate et al., 2004).

### **Klinik**

Zu Beginn können Persönlichkeitsveränderungen auftreten, später zeigen die Patienten Bewegungsstörungen wie Chorea, motorische Impersistenz und verlangsamte sakkadierte Augenbewegungen (Walker, 2007). Kognitive Defizite treten schon früh auf und verschlechtern sich progredient (Craufurd und Snowden, 2002). Die Patienten haben Schwierigkeiten bei der Planung von Verhaltensweisen, sind weniger anpassungsfähig und zeigen psychomotorische Auffälligkeiten (Craufurd und Snowden, 2002; Brandt, 1991). Häufig werden die Patienten depressiv; die Suizidrate ist stark erhöht (Baliko et al., 2004; Schoenfeld et al., 1984; Di Maio et al., 1993; Anderson et al., 2016). Farrer et al. (1986) gehen davon aus, dass mehr als 27 % der an Chorea Huntington erkrankten Patienten mindestens einmal versuchen, sich zu suizidieren. Auch andere psychiatrische Symptome wie psychotische und manische Phasen können im Rahmen einer Chorea Huntington-Erkrankung auftreten; die psychiatrischen Symptome beginnen in der Regel früher als die motorischen (Paoli et al., 2017; Folstein et al., 1983; van Duijn et al., 2008). Die Ausprägung Chorea geht nicht unbedingt mit dem Fortschreiten der Erkrankung einher, wohingegen die motorische Impersistenz in linearem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung steht (Mahant et al., 2003; Reilmann et al., 2001).

### **Diagnose**

Die Diagnose setzt sich zusammen aus Anamnese, neurologischer Untersuchung und DNA-Analyse (Bates et al., 2014). Obwohl genetische Tests zur Verfügung stehen, werden sie häufig von Patienten nicht in Anspruch genommen (Laccone et al., 1999). Ein Grund hierfür sind die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten (Walker, 2007). Mit positiven Testergebnissen geht die Gefahr für Suizide einher (Almqvist et al., 1999, 2001). Es hat sich allerdings gezeigt, dass sich der durch ein Testergebnis ausgelöste Stress zurückbilden kann, unabhängig davon, ob das Ergebnis positiv oder negativ ist (Almqvist et al., 2003).

Die Atrophien in den Basalganglien können mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT) nachgewiesen werden, MRT und CT sind jedoch für die

Diagnostik im Frühstadium ungeeignet (Stober et al., 1984; Walker, 2007). Mit Hilfe von Positronenemissionstomografie (PET) und funktioneller MRT sind hingegen Läsionen schon mehr als neun Jahre vor Symptombeginn sichtbar (Aylward et al., 2004; Fazio, 2017; Ciarmiello et al., 2017).

### **Therapie**

Bislang gibt es wenige therapeutische Optionen, das Überleben unbehandelter Populationen unterscheidet sich kaum von Populationen mit maximaler Versorgung (Walker, 2007). Neben einer Behandlung der psychiatrischen Symptome mit Neuroleptika und Antidepressiva werden die Bewegungsstörungen behandelt. Empfohlen werden hierfür Tetrabenazin, Amantadin und Riluzol (Frank, 2014; Armstrong und Miyasaki, 2012). Dabei scheint Tetrabenazin (TBZ) am besten geeignet zu sein, um die Chorea-Beschwerden zu lindern (Mestre et al., 2009; Huntington Study Group, 2006). Tetrabenazin wurde eigentlich zur Psychose-Therapie entwickelt, heute wird es jedoch gegen hyperkinetische Bewegungsstörungen eingesetzt (Paleacu, 2007). Die präsynaptische Monoamin-Aufnahme wird reversibel inhibiert und die Monoamin-Konzentration verringert. Außerdem hemmt TBZ postsynaptische Dopamin-Rezeptoren (Pettibone et al., 1984; Paleacu, 2007). Nebenwirkungen von TBZ sind unter anderem Sedierung oder Schlaflosigkeit, Schwäche, Akathisie, depressive Verstimmung und Parkinsonoid (Paleacu et al., 2004).

Ein neueres Medikament ist Pridopidin. Diese Substanz wirkt antagonistisch am Dopamin- $D_2$ -Rezeptor und aktiviert gleichzeitig über NMDA-Rezeptoren die Glutamat-Übertragung im Cortex (Rabinovich-Guilatt et al., 2017; Ponten et al., 2010). Weitere neue Therapieansätze beinhalten das Verhindern der Dysregulation von Proteinstoffwechselwegen und die Beeinflussung der Wechselwirkung zwischen Huntingtin und Apoptose-auslösenden Proteinen. Bisher jedoch gibt es keine neuroprotektiven Medikamente, die den Verlauf der Erkrankung aufhalten können (Schapira et al., 2014). Zusätzlich zur Pharmakotherapie können Bewegungstherapien zur Symptomverbesserung versucht werden (Frank, 2014).

### **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Es gibt Hinweise, dass die Bewegungsstörungen und die Neurodegeneration im Rahmen einer Chorea Huntington-Erkrankung mit dem Endocannabinoidsystem in Verbindung stehen (Fernández-Ruiz, 2009; Fernández-Ruiz et al., 2015). Das Endocannabinoidsystem ist in den Basalganglien stark vertreten (Mailleux et al., 1992). Es hat sich gezeigt, dass der CB1-Rezeptor im Globus Pallidus und in Interneuronen bei Chorea Huntington vermindert exprimiert wird (Allen et al., 2009; Horne et al., 2013). Auch in GABAergen Nervenzellen finden sich weniger CB1-Rezeptoren bei einer Chorea Huntington-Erkrankung, was zeigen könnte, dass diese Synapsen im Striatum durch mangelnde Kontrolle des Endocannabino-

idsystems überaktiv sind, wodurch es letztendlich zu einer Übererregung des motorischen Cortex kommt (Centonze et al., 2005; Blázquez et al., 2010). Auf glutamatergen Neuronen hingegen sind CB1-Rezeptoren nach wie vor zu finden (Chiarlone et al., 2014). CB1- und CB2-Agonisten scheinen neuroprotektiv zu wirken, weshalb man davon ausgeht, dass sie in der Therapie der Chorea Huntington-Erkrankung von Nutzen sein könnten (Sagredo et al., 2012; Chiurchiù et al., 2018; Palazuelos et al., 2009).

### **2.3.1.3 Dystonie**

Dystonien sind definiert als lang andauernde oder intermittierende Kontraktionen der Muskulatur, woraus abnorme Stellungen und Bewegungen der betroffenen Körperregionen resultieren. Dabei können Drehbewegungen und Tremor auftreten; willkürliche Bewegungsabläufe können die Dystonie auslösen oder verschlimmern (Berardelli et al., 1998; Oppenheim, 1911; Albanese et al., 2013; Cohen und Hallett, 1988).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Pathophysiologie liegt zum Einen in einer Disinhibition in den Basalganglien (Quartarone und Hallett, 2013; Berardelli et al., 1998). Auch das Kleinhirn ist möglicherweise beteiligt (Brighina et al., 2009). Zum Anderen kommt es zu sensorischen Defiziten (Tamura et al., 2008; Kaji et al., 1995) und zu einer verminderten Plastizität (Quartarone und Pisani, 2011; Quartarone und Hallett, 2013).

### **Klinik und Diagnose**

Klassifiziert werden Dystonien in einem neuen System nach zwei Achsen: Klinik (Achse I) und Ätiologie (Achse II) (Albanese et al., 2013). Bei Achse I werden Erkrankungsalter (frühkindlich, kindlich, adoleszent, frühes und spätes Erwachsenenalter), betroffene Körperregionen (fokal, segmental, multifokal, generalisiert, Hemidystonie), zeitlicher Verlauf (statisch, progredient, paroxysmal, persistierend, bewegungsabhängig, abhängig von Tagesverlauf), Komorbiditäten (isolierte oder kombinierte Dystonie, beispielsweise Parkinsonoid) und andere neurologische Symptome berücksichtigt. Die Achse II schließt erkennbare Pathologien im Nervensystem (nicht-progrediente strukturelle Läsionen, Degeneration) und die Vererbung (vererbt, erworben, idiopathisch) ein. (Albanese et al., 2013, vgl.)

Eine ältere Klassifikation hat jedoch immer noch Gültigkeit. Danach wird unterschieden zwischen primären Dystonien, „Dystonie-Plus“-Syndromen, sekundären Dystonien und erblich-degenerative Dystonien (Berardelli et al., 1998). Als primäre Dystonien werden Dystonien bezeichnet, die kein organisches Korrelat im Nervensystem aufweisen, unabhängig ob sie vererbt sind oder nicht (Fahn et al., 1998). „Dystonie-Plus“-Syndrome entsprechen

den oben genannten kombinierten Dystonien. Unter sekundären Dystonien versteht man Dystonien mit einer nachweisbaren Ursache und zu den erblich-degenerativen Dystonien gehören alle Dystonien, deren Ursache ein degenerativer Prozess im Nervensystem ist. (Berardelli et al., 1998; Fahn et al., 1998, vgl.)

### **Therapie**

Medikamentöse Strategien zur symptomatischen Dystonie-Behandlung beruhen hauptsächlich auf klinischer Erfahrung, mit Ausnahme einer Dystonie-Form, die auf Levodopa anspricht (Jankovic, 2013). Neuroleptika, also antidopaminerge Substanzen, werden aufgrund der Gefahr für Nebenwirkungen nur bedingt empfohlen (Illowsky Karp et al., 1999; Jankovic, 2013). Anticholinergika wie Trihexylphenidyl werden hochdosiert eingesetzt, die Verträglichkeit ist jedoch schlecht (Burke et al., 1986; Brans et al., 1996). Auch der GABA-Rezeptor-Agonist Baclofen zeigt hochdosiert eine Wirkung (Narayan et al., 1991; Jankovic, 2013). Benzodiazepine wie Clonazepam werden ebenfalls eingesetzt (Hughes et al., 1991).

Eine weitere Therapieoption ist Botulinum-Toxin (Brin et al., 1987; Jankovic et al., 1990). Dieses Nervengift hemmt die präsynaptische Achetylcholin-Ausschüttung (Kao et al., 1976). Dadurch wird die Signalübertragung unterbrochen und es kommt zu einem Tonusverlust in der Muskulatur (Rossetto et al., 2014). Botulinum-Toxin wird lokal injiziert und somit für die Therapie fokaler und segmentaler Dystonien angewandt (Brin et al., 1987; Anderson et al., 1992; Cohen et al., 1989; Contarino et al., 2017). Die Therapie mit Botulinum-Toxin birgt jedoch auch einige Gefahren. Das Gift kann sich per Diffusion über das gewünschte Gebiet hinaus verbreiten und gesundes Gewebe schädigen, außerdem kann es im Muskel Atrophien hervorrufen (Simpson et al., 2008; Drachman, 1964). Ein weiteres Problem sind immunologische Reaktionen gegen das Toxin, wodurch dessen Wirksamkeit herabgesetzt werden kann (Dressler und Hallett, 2006; Greene et al., 1994). Als nicht-medikamentöse Therapieoption kann tiefe Hirnstimulation bei Dystonien zu einer Symptomverbesserung führen (Krack et al., 2017).

### **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Da die Substantia nigra (Pars reticularis) CB1-Rezeptoren enthält, scheint das Endocannabinoidsystem einen Einfluss auf Dystonien zu haben (Koppel, 2015). Die GABA-Wiederaufnahme im Globus Pallidus wird gehemmt, wodurch die Dystonie-Symptomatik verbessert werden könnte (Kluger et al., 2015). Dieser Effekt konnte in Tierversuchen beobachtet werden. Agonisten für den CB1- und CB2-Rezeptor wirken möglicherweise anti-dystonisch (Richter und Löscher, 1994). Zudem gibt es Fallberichte von primären Dystonien, die durch gerauchtes Cannabis abgeschwächt werden (Marsden und Schachter,

1981; Consroe et al., 1986).

#### **2.3.1.4 Epilepsie**

Ein epileptischer Anfall wird durch eine Unterbrechung der normalen neuronalen Aktivität im zentralen Nervensystem ausgelöst und äußert sich durch vorübergehende Symptome dieser Störung (Fisher et al., 2005).

#### **Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnose**

Eine Epilepsie liegt gemäß der älteren Definition vor, wenn ein Patient im Abstand von mindestens 24 Stunden zwei unprovozierte Anfälle erleidet (Fisher et al., 2005; Hauser et al., 1991; Fisher et al., 2014). Unter unprovozierten Anfällen versteht man Anfälle, die nicht durch ein vorübergehendes Ereignis ausgelöst werden, das bei gesunden Patienten ebenfalls für einen Anfall verantwortlich wäre (Beghi et al., 2010; Fisher et al., 2014). Nach einer neueren Definition kann die Diagnose gestellt werden, wenn mindestens zwei unprovozierte oder reflektorische Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten. Unter reflektorischen Anfällen versteht man provozierte Anfälle, die auftreten, wenn der Patient eine Prädisposition aufweist (Fisher et al., 2014). Eine weitere Diagnosemöglichkeit ist ein unprovozierter oder reflektorischer Anfall mit einer Wiederauftretenswahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren, die mit der Wiederauftretenswahrscheinlichkeit nach zwei Anfällen vergleichbar ist (Hesdorffer et al., 2009; Kim et al., 2006; Fisher et al., 2014). Außerdem kann ein Epilepsie-Syndrom diagnostiziert werden.

Von einer Remission wird gesprochen, wenn die Patienten das entsprechende Alter bei altersabhängigen Epilepsien überschritten haben oder bei einer zehnjährigen Anfallsfreiheit und einem fünfjährigen Zeitraum ohne antiepileptische Medikamente. (vgl. Fisher et al., 2014)

Epileptische Anfälle werden in zwei Typen unterteilt: Zum einen gibt es fokale Anfälle, was bedeutet, dass nur bestimmte Gehirnregionen einer Hemisphäre betroffen sind. Die fokalen Anfälle können unterteilt werden in Anfälle ohne Bewusstseinsverlust und Anfälle mit eingeschränktem Bewusstsein. Sie können motorisch oder nicht-motorisch sein. Beispiele für fokale motorische Anfälle sind Automatismen, klonische oder tonische Anfälle. Nicht-motorische fokale Anfälle zeigen sich beispielsweise durch kognitive oder sensorische Ausfälle. Zum anderen gibt es generalisierte Anfälle, die sich durch eine Beteiligung beider Hemisphären auszeichnen. Diese werden eingeteilt in motorisch und nicht-motorisch. Unter Absence-Anfällen versteht man nicht-motorische generalisierte Anfälle, diese können in typisch, atypisch und myoklonisch eingeteilt werden. Die meisten generalisierten Anfälle gehen mit einer Bewusstseinsminderung einher. Weiterhin unterteilt man generalisierte

motorische Anfälle unter anderem in tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, myoklonisch und atonisch. Auch epileptische Spastiken können vorkommen. (vgl. Fisher et al., 2017)

Einen Notfall stellt der Status epilepticus dar (Prasad et al., 2014). Dieser tritt ein, wenn ein Anfall so lange andauert, dass es zu Zelluntergängen im zentralen Nervensystem kommen kann (Trinka et al., 2015). Je länger dieser Status andauert, desto schlechter wird die Prognose (Towne et al., 1994; DeLorenzo et al., 1999; Meldrum und Horton, 1973). Ab einer Dauer von fünf Minuten sollte daher mit der Therapie des Status begonnen werden, ab 30 Minuten geht man von irreversiblen Hirnschädigungen aus (Trinka et al., 2015; Shinnar et al., 2001).

Die Diagnose einer Epilepsie beruht auf der EEG-Analyse (Faust et al., 2015; Viglione und Walsh, 1975). Zu den schweren infantilen Epilepsien, die häufig therapierefraktär sind, gehören unter anderem das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), das Dravet-Syndrom und das West-Syndrom (Crumrine, 2002; Dravet, 1978; West, 1841; Lennox und Davis, 1950; Gastaut und Regis, 1961).

## **Therapie**

Die medikamentöse Therapie von Epilepsien hat das Ziel, die Anfallshäufigkeit zu reduzieren (Rogawski und Löscher, 2004). Die Medikamente zielen auf Ionenkanäle ab, sollen über GABA inhibitorische Prozesse an Synapsen verstärken, die Transmitterausschüttung hemmen und die Übererregung ionotroper Glutamat-Rezeptoren verhindern (Rogawski und Löscher, 2004; Rogawski und Cavazos, 2015). Dadurch soll die Krampfschwelle erhöht werden. Wichtige Substanzen sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat, Topiramat, Ethosuximid, Gabapentin, Levetiracetam und Phenobarbital (Marson et al., 2007; Brodie et al., 1995; Glauser et al., 2010; Rogawski und Löscher, 2004). Für die Therapie des Status epilepticus ist intravenös verabreichtes Lorazepam oder rektal gegebenes Midazolam geeignet, um den Status schnellstmöglich zu beenden (Prasad et al., 2014).

UAW der antiepileptischen Medikamente sind der Hauptgrund für ein Therapieversagen bei Epilepsie (Perucca und Gilliam, 2012). Akut kann es zu Müdigkeit, Schwindel und kognitiven sowie psychischen Symptomen kommen, spezifische Folgen können beispielsweise schwere Hautreaktionen und Störungen im blutbildenden System und anderen Organen wie Leber und Pankreas sein. Zu Langzeit-UAW gehören Gewichtsveränderungen, Haarausfall, Gesichtsfeldminderung und eine verringerte Knochendichte. Embryotoxische Effekte können ebenso beobachtet werden, außerdem interagieren die antiepileptischen Medikamente mit zahlreichen anderen Substanzen (vgl. Perucca und Gilliam, 2012). Vor allem die Kombination mehrerer Antikonvulsiva wird von den Patienten schlecht vertragen (Alexander et al., 2018).

Einige Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Resistenzen gegen die antikonvul-

sive Medikation (R Jabir et al., 2015; Schiller, 2009). Bei therapierefraktären Patienten kann Felbamat eingesetzt werden, es zeigt jedoch ebenfalls zahlreiche Nebenwirkungen (Shi et al., 2017; Heyman et al., 2014; Bourgeois et al., 1993). Es gibt auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen. Patienten mit fokalen Epilepsien, die auf Antikonvulsiva nur unzureichend ansprechen, können von chirurgischen Verfahren profitieren (Blümcke et al., 2016). Es können allerdings Komplikationen, die mit dem Eingriff in Verbindung stehen, auftreten (Tebo et al., 2014; Bjellvi et al., 2015). Die elektrische Stimulation des anterioren Thalamus und anderer Gehirnregionen, in denen die Anfälle entstehen, kann die Anfallshäufigkeit verringern (Fisher und Velasco, 2014; Fisher et al., 2010; Morrell, 2011). Probleme ergeben sich jedoch durch die Tatsache, dass die Elektroden implantiert werden müssen, was zahlreiche Komplikationen wie Infektionen, neuronale Schäden und Blutungen sowie durch die Elektroden ausgelöste Anfälle verursachen kann (Fisher et al., 2014).

### **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Einem Drittel aller Epilepsie-Patienten kann mit den derzeit verfügbaren Therapien nicht geholfen werden; diese Patienten erleiden weiterhin Anfälle (Brodie et al., 2012; Kwan und Brodie, 2000). Hinzu kommt die oft schlechte Verträglichkeit der Antikonvulsiva (Perucca und Gilliam, 2012). Einzelne Fallberichte über den Einsatz von Cannabis bei Epilepsie weisen auf eine Wirksamkeit zur Anfallskontrolle hin (Saade und Joshi, 2015; Sivakumar et al., 2016). Endocannabinoiden sollen durch ein Herabsetzen der Übererregbarkeit der Nervenzellen den Anfallsbeginn und die Ausbreitung des Anfalls verändern können (Friedman und Devinsky, 2015). Bei Epilepsiepatienten wurden verminderte Anandamid-Liquorspiegel gemessen und auch der CB1-Rezeptor scheint weniger exprimiert zu werden (Romigi et al., 2010; Ludányi et al., 2008). Während eines Anfalls kann das Endocannabinoidsystem aktiviert werden (Marsicano et al., 2003; Deshpande et al., 2007). In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass THC über den CB1-Rezeptor die Häufigkeit epileptischer Anfälle abschwächen könnte (Wallace et al., 2003). Auch für CBD wird ein antikonvulsiver Effekt berichtet (Devinsky et al., 2014). CBD scheint zudem im Gegensatz zu THC über TRPV-Kanäle, immunmodulatorische und antiinflammatorische Mechanismen die Übererregbarkeit herabzusetzen (De Petrocellis et al., 2011; Hampson et al., 1998; Carrier et al., 2006). Cannabidiol (CBD), eine Substanz, die zu den CBD-Typen gehört, zeigt ebenfalls antikonvulsive Effekte (Iannotti et al., 2014; Hill et al., 2012). Diese im Tiermodell beobachteten Effekte lassen die Vermutung zu, dass Cannabinoide bei therapierefraktärer Epilepsie zur Anfallskontrolle geeignet sind (Rosenberg et al., 2017).



### **2.3.1.5 Multiple Sklerose**

Multiple Sklerose (syn. Encephalomyelitis disseminata) ist eine inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die eine Demyelinisierung und Degeneration der Axone nach sich zieht (Dendrou et al., 2015; Kamm et al., 2014). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30 Jahren, es sind mehr Frauen als Männer betroffen (Orton et al., 2006; Confavreux et al., 1980). Die Lebenserwartung ist um fast zehn Jahre kürzer als die gesunder Menschen (Grytten Torkildsen et al., 2008).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Erkrankung scheint mit Umwelt- und Genetikfaktoren zusammenzuhängen (Kamm et al., 2014). Zu den genetischen Faktoren, die das Erkrankungsrisiko erhöhen, gehört eine Genregion für das humane Leukozyten-Antigen (HLA) auf Chromosom 6 (Sawcer et al., 2014). Auch das Interleukin-Gen ILR7 scheint mit dem vermehrten Auftreten von MS assoziiert zu sein (Gregory et al., 2007; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2007). Ein wichtiger Umweltfaktor ist das Sonnenlicht. Je mehr ein Mensch exponiert ist, desto geringer ist sein Erkrankungsrisiko; Vitamin D scheint das Risiko zu senken (Simon et al., 2012; Runia et al., 2012). Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört ebenfalls zu den Umweltfaktoren (Lünemann et al., 2006; Thacker et al., 2006). Auch Rauchen steigert das Risiko und beschleunigt das Fortschreiten der Erkrankung (Wingerchuk, 2012; Hedström et al., 2009).

Pathophysiologisch stehen Inflammation, Demyelinisierung und der Untergang von Axonen im Vordergrund (Mahad et al., 2015). T-Zellen wandern ins zentrale Nervensystem ein und aktivieren dort eine Entzündungsreaktion und die Bildung von Antikörpern. Nachdem die Myelinscheiden zerstört sind, werden die Axone selbst angegriffen (Hohlfeld und Wekerle, 2004). Es gibt jedoch auch die Theorie, dass erst die Axone geschädigt werden, was dann wiederum die Demyelinisierung und Entzündung vorantreibt (Trapp und Nave, 2008).

### **Klinik**

Klinisch stellt sich die Erkrankung unterschiedlich dar: Es gibt verschiedene Verlaufsformen, die davon abhängen, ob ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung im Vordergrund steht oder eine Kombination aus Schüben und Rückbildung dieser Symptome. Daraus ergeben sich die Formen schubförmig-remittierender Verlauf, primär-progredienter Verlauf und sekundär-progredienter Verlauf. Eine neue Form ist das klinisch-isolierte Syndrom, für das die Diagnosekriterien noch nicht vollständig erfüllt sind. (vgl. Lublin et al., 2014)

Unter einem MS-Schub versteht man neu auftretende neurologische Defizite ohne Infektionszeichen, die länger als 24 Stunden andauern und sich entweder wieder zurückbilden oder

bleibende Schäden hinterlassen (Kamm et al., 2014). Diese Defizite gehen auf die akute fokale Entzündungsreaktion im Gehirn zurück (Youl et al., 1991). Klinisch kommt es zu einer Neuritis nervi optici, Sensibilitätsstörungen oder Dysfunktionen im Kleinhirn (Confavreux und Vukusic, 2006; Kamm et al., 2014). Als Progredienz wird eine kontinuierliche Verschlechterung über mindestens ein halbes Jahr bezeichnet, die auf den Untergang der Axone zurückzuführen ist (Confavreux und Vukusic, 2006; Filippi et al., 2003). Sie äußert sich unter anderem durch Gangataxien, Spastiken und Lähmungen (Kermode et al., 1990; Erasmus et al., 2001).

### Diagnose

Für die Diagnose einer MS bedarf es einiger Kriterien (Thompson et al., 2018). Eine MS liegt vor, wenn mindestens zwei Schübe auftreten und mindestens eine oder zwei Läsionen objektiv nachweisbar sind oder zusätzlich zu einer Läsion eine räumliche Dissemination vorliegt, die mittels MRT nachgewiesen wird. Weiterhin wird eine MS diagnostiziert, wenn es einen Schub und mindestens zwei nachweisbare Läsionen und eine zeitliche Dissemination gibt oder bei einem Schub, einer Läsion und räumlicher sowie zeitlicher Dissemination (Thompson et al., 2018). Läsionen sind definiert als hyperintense Regionen in der T2-Wichtung des MRT (Rovira et al., 2015). Als räumliche Dissemination wird eine Verteilung der Läsionen auf unterschiedliche Lokalisationen im zentralen Nervensystem bezeichnet, unter einer zeitlichen Dissemination versteht man das Auftreten von Läsionen zu verschiedenen Zeitpunkten (Thompson et al., 2018; McDonald et al., 2001).

### Therapie

Es gibt drei verschiedene Therapieoptionen: Basis-, Schub- und Eskalationstherapie. (Kamm et al., 2014). Die *Schubtherapie* umfasst hochdosiertes Methylprednisolon (Burton et al., 2012; Yamasaki et al., 2016). Für die *Basistherapie* kommen Substanzen wie die Immunmodulatoren Interferon  $\beta$  und Glatirameracetat in Frage, außerdem werden Teriflunomid und Dimethylfumarat verabreicht (Kamm et al., 2014; Kappos et al., 2008; Linker und Gold, 2013; O’connor et al., 2011; Comi et al., 2001; IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Die *Eskalationstherapie* wird eingesetzt, wenn die Basistherapie nicht ausreicht und beinhaltet den anti-Integrin-Antikörper Natalizumab, der den Übertritt von Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke verhindert (Polman et al., 2006). Ein weiteres Medikament für die Eskalationstherapie ist das Immunsuppressivum Fingolimod. Diese Substanz hemmt die Lymphozyten-Auswanderung (Kappos et al., 2010). Auch das Immunsuppressivum Mitoxantron und der Antikörper Alemtuzumab kommen zum Einsatz (Hartung et al., 2002; Coles et al., 2012). Die Medikamente der Eskalationstherapie haben starke Nebenwirkungen. Es kann unter Natalizumab zur progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

kommen, ausgelöst durch das JC-Virus (Berger und Koralnik, 2005). Neben einer Letalität von 20 % können nach einer PML irreversible neurologische Schäden zurückbleiben (Baldwin und Hogg, 2013). Fingolimod kann zu Herzrhythmusstörungen und Makulaödemen führen und Mitoxantron ist kardiotoxisch (Espinosa und Berger, 2011; Kamm et al., 2014; Neuhaus et al., 2006).

### **Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS**

Zwei belastende Symptome der MS-Erkrankung sind Tremor und Blasenfunktionsstörungen (Alusi et al., 2001; Betts et al., 1993; Nortvedt et al., 2001). *Tremor* ist charakterisiert durch unwillkürliche Schwingungsbewegungen eines Körperteils, die durch die Kontraktion von Muskelgruppen und ihrer Antagonisten ausgelöst werden (Holmes, 1904; Fahn et al., 1993). Er tritt bei 25 bis über 70 % der MS-Patienten auf (Koch et al., 2007; Pittock et al., 2004). Ursächlich scheinen Läsionen im Hirnstamm und Kleinhirn zu sein (Feys et al., 2005; Ayache et al., 2015). Es können sowohl der Kopf, Hals und die Stimmbänder, als auch der Rumpf und die Extremitäten betroffen sein, am häufigsten tritt der Tremor in der oberen Extremität auf (Alusi et al., 2001; Pittock et al., 2004). Dabei kommt es vorrangig zu posturalem Tremor und Intentionstremor (Koch et al., 2007).

Tremor bei MS ist medikamentös schwer zu behandeln (Oliveria et al., 2017; Deuschl, 2016; Koch et al., 2007). Als Medikamente kommen Propranolol, Carbamazepin, Ondansetron, Isoniazid, Baclofen und einige weitere Substanzen in Betracht, es gibt jedoch wenig Evidenz zu deren Wirksamkeit bei Tremor bei MS (Koch et al., 2007; Koller, 1984; Sechi et al., 1989; Sabra et al., 1982; Weiss et al., 2003). Neuere Therapieansätze sind tiefe Hirnstimulation und Radiochirurgie (Oliveria et al., 2017; Raju et al., 2017; Deuschl, 2016).

Über 60 % der Patienten berichten *Blasenfunktionsstörungen*; meist treten diese mehrere Jahre nach der Diagnosestellung auf (Marrie et al., 2007; Phadke, 1990). Die Ausprägung dieser Störungen hängt davon ab, wo im zentralen Nervensystem Läsionen entstehen (Aharony et al., 2017a). Ist der Cortex geschädigt, führt dies eher zu einer Überaktivität des Detrusor-Muskels und somit zu einer Blasen-Überaktivität. Ist das Rückenmark betroffen, so kann es ebenfalls zu einer Detrusor-Überaktivität, aber auch zu einem gestörten Zusammenwirken des Detrusor- und Sphinkter-Muskels kommen (Blaivas und Barbalias, 1984). Es können also eine Retention sowie eine Überaktivität resultieren. Typische Symptome sind Nykturie, Harndrang, häufige Harnentleerungen, Inkontinenz und Entleerungsstörungen, wodurch es zu Harnwegsinfekten kommen kann (Marrie et al., 2007; Aharony et al., 2017a). All diese Symptome schränken die Lebensqualität der Patienten erheblich ein (Litwiller et al., 1999).

Zur Behandlung der Blasenfunktionsstörungen kommen für Patienten mit geringerer Ausprägung physiotherapeutische Maßnahmen in Frage, sind diese nicht ausreichend, gibt es

einige pharmakologische Ansätze (McClurg et al., 2006; Fowler et al., 2009). So werden anticholinerge Substanzen wie Tolterodin, Oxybutynin und Solifenacin bei einer Überaktivität eingesetzt (Ethans et al., 2004; van Rey und Heesakkers, 2011; Bennett et al., 2004). Desmopressin, das dem antidiuretischen Hormon (ADH) ähnelt, kann ebenfalls verabreicht werden (Sand et al., 2013). Bei einer Urin-Retention können  $\alpha$ -Blocker wie Tamsulosin zum Einsatz kommen (Abrams et al., 2003), viele Patienten haben jedoch trotzdem Probleme mit Harnverhalt (Aharony et al., 2017b). Es gibt Ansätze, dass Baclofen, Dantrolen oder Diazepam helfen könnten, diese Arzneimittel zeigen aber einige schwerwiegende Nebenwirkungen wie Schwäche und Müdigkeit (Hachen und Krucker, 1977; Hackler et al., 1980; Aharony et al., 2017b). Eine weitere Substanz gegen Blasenfunktionsstörungen bei MS ist Botulinum-Toxin, das in den Sphinkter- oder in den Detrusor-Muskel injiziert werden kann. Dabei hat sich vor allem die Injektion in den Detrusor als effektiv erwiesen (Chancellor et al., 2013), die Wirksamkeit der Sphinkter-Injektion ist kaum belegt (Gallien et al., 2005). Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehören neuromodulatorische Verfahren, die gegen Harnretention eingesetzt werden können (Marinkovic und Gillen, 2010). Intermittierende (Selbst-)Katheterisierung gehört ebenfalls zur Therapie der Harnretention, sie erfordert jedoch praktische und kognitive Voraussetzungen (Stöhrer et al., 2009; Aharony et al., 2017b). Eine andere Möglichkeit sind suprapubische Dauerkatheter, doch auch hier gibt es zahlreiche Probleme wie Infekte und Reflux (Mitsui et al., 2000; Weld und Dmochowski, 2000). Letzte Wahl sind chirurgische Verfahren (Aharony et al., 2017b).

### **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Das Endocannabinoidsystem scheint für die MS-Erkrankung eine Rolle zu spielen. In experimentellen Modellen hat sich gezeigt, dass bei MS die Aktivität dieses Systems verändert ist, manche Studien zeigen eine Verminderung, andere eine vermehrte Expression (Cabranes et al., 2005; Jean-Gilles et al., 2009; Benito et al., 2007). So hat eine vermehrte Aktivierung des Systems einerseits eine symptomlindernde Wirkung (Baker et al., 2000), andererseits ist ein entzündungshemmender und neuroprotektiver Effekt im Zellmodell dokumentiert (Witting et al., 2006; Mestre et al., 2005; Ortega-Gutiérrez et al., 2005; Pryce et al., 2003). Cannabinoide können experimentell das Fortschreiten der MS verlangsamen und sogar eine Remyelinisierung der Axone herbeiführen (Croxford und Miller, 2003; Arévalo-Martín et al., 2003). Das Endocannabinoidsystem scheint demnach über CB2-Rezeptoren eine Wirkung auf T-Zellen zu haben und die Autoimmun-Reaktion gegen die Myelinscheiden stoppen zu können (Arevalo-Martin et al., 2012; Zhang et al., 2009; Kozela et al., 2011; Maresz et al., 2007). Der CB1-Rezeptor ist ebenfalls involviert, wie eine Wirksamkeit von CB1-Agonisten gegen MS-Symptome wie Spastizität zeigt (Baker et al., 2000). Das Endocannabinoid Anandamid kann die Freisetzung von Interleukinen hemmen und dadurch die Aktivierung von Mikroglia verhindern (Correa et al., 2011;

Hernangómez et al., 2012). Dies scheint nur in myeloiden dendritischen Zellen der Fall zu sein (Chiurchiù et al., 2013). Das Endocannabinoid 2-AG kann Symptome lindern und den Krankheitsverlauf beeinflussen (Baker et al., 2001; Lourdopoulos et al., 2011). Eine Inhibition der FAAH, wodurch die Anandamid-Konzentration erhöht wird, zeigt ebenso eine Verringerung der MS-Symptome (Pryce et al., 2013). Die Schädigung der Synapsen durch die Inflammation im Rahmen einer MS könnte von Endocannabinoiden verlangsamt werden (Rossi et al., 2011; Musella et al., 2014). Es hat sich gezeigt, dass in einem experimentellen Rahmen auch pflanzliche Cannabinoide wie THC neuroprotektiv wirken können (Pryce et al., 2015; Moreno-Martet et al., 2015). Für CBD lassen sich ähnliche immunregulatorische Effekte beobachten (Maccarrone et al., 2017; Kozela et al., 2011, 2016). Aus diesen Erkenntnissen folgt, dass eine Beeinflussung des Endocannabinoidsystems den Verlauf einer MS-Erkrankung verändern und deren Symptome verbessern könnte.

### 2.3.2 Glaukom

Unter einem „Glaukom“ versteht man verschiedene progrediente Erkrankungen des Sehnervs, die sich durch einen Zellverlust von Ganglienzellen in der Netzhaut auszeichnen (Weinreb et al., 2014). Dieser Zelluntergang zeigt sich in Form einer Papillenexkavation (Pederson und Anderson, 1980). Das Glaukom ist weltweit der häufigste Grund für irreversible Erblindungen (Bourne et al., 2016; Flaxman et al., 2017). Über 70 Millionen Menschen sind daran erkrankt, wobei es eine hohe Dunkelziffer gibt, da die Symptomatik häufig erst in späten Stadien der Erkrankung auftritt (Quigley und Broman, 2006; Rotchford et al., 2003; Sathyamangalam et al., 2009; Tham et al., 2014). Es wird zwischen dem häufiger vorkommenden *Offenwinkelglaukom* und dem *Engwinkelglaukom* unterschieden (Friedman et al., 2004). Weiterhin unterscheidet man zwischen einem primären und einem sekundären, beispielsweise durch Medikamente ausgelösten Glaukom (Weinreb et al., 2014).

### Ätiologie und Pathogenese

Das primäre Offenwinkelglaukom zeichnet sich durch eine Störung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk aus. Normalerweise fließt das Kammerwasser aus der Vorderkammer über das Trabekelwerk und eine uveosklerale Route ab (Johnson, 2005; Tian et al., 2000). Durch einen verminderten Abfluss entsteht ein erhöhter Augeninnendruck (Intraocular Pressure; IOP), der die neuronalen Strukturen im Auge schädigen kann (Quigley et al., 1981). Der IOP-Normwert liegt zwischen 10 und 21 mmHg (Heijl et al., 2002; Mamikonyan, 2014). Die Lamina cribrosa, die der Teil der Sklera ist, an dem der Sehnerv aus dem Augapfel austritt, wird mechanisch beansprucht und die Axone der Nervenfasern können absterben (Fechtner und Weinreb, 1994). Es gibt auch Patienten, bei denen trotz einer Nervenschädigung ein normal hoher IOP gemessen wird. Bei diesen Patienten geht

man davon aus, dass aufgrund eines zusätzlich sehr niedrigen Liquor-Drucks der Druckgradient, der die Lamina cribrosa belastet, ähnlich ist wie bei Patienten mit erhöhtem IOP und normalem Liquor-Druck (Ren et al., 2010; Wang et al., 2012). Andererseits gibt es auch Menschen, bei denen trotz eines erhöhten Augeninnendrucks kein Glaukom auftritt (Weinreb und Khaw, 2004; Weinreb et al., 2014). Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Offenwinkelglaukoms sind eine positive Familienanamnese, ein hohes Alter, der Gebrauch von Kortikosteroiden und eine schwarze Hautfarbe (Weinreb et al., 2014; Sommer, 1996).

Das primäre Engwinkelglaukom ist charakterisiert durch einen durch die Iris verlegten Kammerwinkel, sodass der Kammerwasser-Abfluss behindert wird (Weinreb et al., 2014). Verläuft es chronisch, so wird es ebenfalls erst spät bemerkt (Dandona et al., 2000). Ein Grund für die Verlegung des Kammerwinkels kann ein verminderter Fluss des Kammerwassers von der hinteren in die vordere Augenkammer sein. Das Kammerwasser sammelt sich in der hinteren Kammer und drückt die Iris gegen den Kammerwinkel, wodurch dieser verschlossen wird (Nongpiur et al., 2011; Quigley, 2009). Eine weitere Ursache kann eine ungünstige Form der Iris sein (He et al., 2006). Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms sind hohes Alter, weibliches Geschlecht, eine asiatische Herkunft, eine kleine Vorderkammer und eine Verdickung der Iris sowie eine stark gewölbte Linse (He et al., 2006; Nongpiur et al., 2011). Da einige Risikofaktoren vererbt werden können, besteht eine erhöhte Erkrankungsgefahr für erstgradig Verwandte, ebenfalls zu erkranken (Amerasinghe et al., 2011). Außerdem gibt es einige mit dem Auftreten eines Engwinkelglaukoms assoziierte Gene (Vithana et al., 2012).

Zu den für das Glaukom relevanten Genen gehören unter anderem Myocilin und Optineurin, die autosomal dominant vererbt werden (Stone et al., 1997; Rezaie et al., 2002). Auch das Caveolin-Gen scheint für die Entstehung des Glaukoms eine Rolle zu spielen (Thorleifsson et al., 2010).

## **Klinik und Diagnose**

Klinisch tritt ein Verlust der Sehkraft auf, der sich in Form von Gesichtsfelddefekten äußert (McKean-Cowdin et al., 2008). Häufig ist dies erst der Zeitpunkt der Diagnosestellung (Weinreb et al., 2014). Die Diagnose erfolgt mit Hilfe einer Funduskopie, die ein Einsehen des Sehnervenkopfes ermöglicht, wodurch eine Schädigung sichtbar wird (Weinreb et al., 2014; Medeiros et al., 2009; Jampel et al., 2009). Auch eine Messung der Gesichtsfeldausfälle kann die Diagnose erhärten, in diesem Fall ist die Erkrankung jedoch schon weit fortgeschritten und es besteht ein irreversibler Nervenschaden (Quigley et al., 1981). Zur Messung des Gesichtsfeldes mittels Perimetrie erfolgt die Angabe der Empfindlichkeit für Kontraste in Dezibel (dB) (Schiefer et al., 2005). Einige neuere Verfahren wie die optische

Kohärenztomografie (OCT) oder Laser-Methoden, können die Erkrankung schon in früheren Stadien erkennen (Medeiros et al., 2004; Chauhan et al., 2013). Das Engwinkelglaukom wird mittels Gonioskopie diagnostiziert, die jedoch sehr fehleranfällig ist (Weinreb et al., 2014). Bildgebende Verfahren wie Ultraschall-Biomikroskopie und OCT sind objektiver (Sakata et al., 2008; Wong et al., 2009; Marchini et al., 2015).

### **Therapie**

Therapeutisch wird beim Offenwinkelglaukom versucht, den IOP zu verringern, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen (Boland et al., 2013). Dabei wird, je nach Schwere und Verlauf der Erkrankung, eine IOP-Reduktion um 20 bis 50 % angestrebt (Weinreb et al., 2014). Medikamentös stehen Substanzen zur Verfügung, die den Abfluss des Kammerwassers fördern und andere, die dessen Produktion hemmen. Zu den erstgenannten Medikamenten gehören Prostaglandin-Analoga wie Latanoprost und Travoprost und Cholinergika wie Pilocarpin und Carbachol (Gaton et al., 2001; Boger et al., 1978; Norell und Granström, 1980).  $\beta$ -Blocker wie Timolol und Betaxolol und Carboanhydrase-Hemmer wie Acetazolamid reduzieren die Kammerwasser-Produktion (Zimmerman und Kaufman, 1977; Messmer et al., 1991; Breinin und Görtz, 1954).  $\alpha$ -Agonisten wie Brimonidin können initial die Produktion hemmen und dann den Abfluss fördern (Schuman et al., 1997; Zhang et al., 2012; Liu et al., 2010). Die erste Wahl aufgrund geringer Nebenwirkungen sind Prostaglandin-Analoga (Weinreb et al., 2014).

Bei Patienten, die unzureichend von der medikamentösen Therapie profitieren, kommen chirurgische Verfahren wie eine Trabekulektomie und Laserverfahren in Betracht (Mansouri et al., 2013; Odberg und Sandvik, 1999). Dadurch kann die Abflussstörung mechanisch behoben werden. Nachteile dieser Verfahren sind die sich über die Zeit abschwächende Wirkung und die Komplikationen des Eingriffs (Weinreb et al., 2014; Rulli et al., 2013).

Das Engwinkelglaukom hingegen wird primär laserchirurgisch therapiert (Robin und Pollack, 1982). Auch bei Patienten, bei denen noch kein Glaukom diagnostiziert werden kann, die aber einen engen Kammerwinkel haben, kann dies prophylaktisch durchgeführt werden (Weinreb et al., 2014). Bei einer Iridotomie wird die mechanische Blockade aufgehoben und somit der Kammerwasser-Abfluss verbessert (Nolan et al., 2000). Falls nach diesem Eingriff immer noch ein erhöhter IOP besteht, kann dieser mit den oben genannten Medikamenten bekämpft werden (Alsagoff et al., 2000).

Ein akutes Engwinkelglaukom ist ein Notfall, da er eine Erblindung nach sich ziehen kann (Weinreb et al., 2014). Es kann primär bedingt sein oder durch Medikamente wie das Antikonvulsivum Topiramate ausgelöst werden (Fraunfelder et al., 2004; Seah et al., 1997; Lachkar und Bouassida, 2007). Durch einen (oft einseitigen) plötzlichen Verschluss des Kammerwinkels kommt es zu Kopfschmerzen, Übelkeit, verzerrtem Sehen und Schmerzen

im betroffenen Auge, das auch gerötet sein kann (Weinreb et al., 2014). Hier sollte der IOP unverzüglich mit Hilfe von lokal und systemisch applizierten Medikamenten gesenkt werden, gefolgt von einer Laser-Iridotomie (Ritch, 1982). Wenn eine Laser-Iridotomie nicht glückt, wird ein chirurgischer Eingriff notwendig (Weinreb et al., 2014). Das zweite Auge sollte prophylaktisch iridotomiert werden (Lowe, 1962).

### Bezug zum Endocannabinoidsystem

Die bisher verfügbare Therapie beruht lediglich auf einer Verringerung des IOP, was besonders für Patienten mit einem Normaldruck-Glaukom nicht immer wirksam ist (Anderson, 2003; Panahi et al., 2017). Cannabinoide hingegen stellen aufgrund ihrer potentiell neuroprotektiven Wirkung eine Option dar (Kimura et al., 2016; Chang und Goldberg, 2012; Yazulla, 2008). Im Auge sind Komponenten des Endocannabinoidsystems zu finden (Yazulla, 2008). CB1-Rezeptoren liegen auf den Photorezeptoren der Netzhaut sowie auf der Ganglienzellschicht und dem Pigmentepithel, auch auf anderen Retina-Schichten sind CB1-Rezeptoren zu finden. CB2-Rezeptoren liegen im Pigmentepithel (Schwitzer et al., 2016; Wei et al., 2009). Im Tiermodell befinden sich in der Netzhaut außerdem zahlreiche TRPV1-Kanäle und GPR55-Rezeptoren, im Trabekelwerk des Kammerwinkels konnte der GPR18-Rezeptor entdeckt werden (Yazulla und Studholme, 2004; Bouskila et al., 2013; Caldwell et al., 2013). Bei Glaukom-Patienten konnten verringerte Mengen von 2-AG gefunden werden (Chen et al., 2005) und im Tierversuch hat sich bei einem erhöhten IOP eine Verringerung der Anandamid-Konzentration gezeigt (Nucci et al., 2007). Weiterhin konnte im Tiermodell eine IOP-Verringerung durch lokal verabreichte CB1-Agonisten beobachtet werden (Chien et al., 2003). Auch lokale Agonisten für den CB1- und CB2-Rezeptor scheinen den IOP zu senken (Hosseini et al., 2006). Aufgrund der Retina-schädigenden Wirkung von Glutamat geht man davon aus, dass Cannabinoide die Netzhaut schützen können (Lucas und Newhouse, 1957; El-Remessy et al., 2003). Zudem scheinen Inhibitoren des Anandamid abbauenden Enzyms FAAH im Auge die Ganglienzellen zu schützen (Slusar et al., 2013). Die antientzündliche Wirkkomponente der Cannabinoide könnte auch hier zum Tragen kommen (Jackson et al., 2005). Es wird also vermutet, dass Cannabinoide sowohl einen IOP-senkenden, als auch einen neuroprotektiven Effekt am Auge haben (Crandall et al., 2007; Panahi et al., 2017).

### 2.3.3 Gastroenterologische Erkrankungen

#### 2.3.3.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gehören die Krankheiten *Morbus Crohn* und *Colitis Ulcerosa* (Zhang und Li, 2014). Morbus Crohn zeichnet sich dadurch



aus, dass der ganze Gastrointestinaltrakt befallen sein kann und dass die Entzündung alle Schichten der Darmwand betrifft. Colitis Ulcerosa hingegen verursacht eine kontinuierliche Läsion der Colon-Mukosa (Hanauer, 2006; Podolsky, 1991).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Es wird davon ausgegangen, dass die Ursache der beiden Erkrankungen multifaktoriell bedingt ist. Dazu gehören Genetik- und Umweltfaktoren sowie das individuelle Immunsystem (Zhang und Li, 2014). Über 150 Gen-Loci sind mit dem Auftreten von CED assoziiert, darunter sind 30 spezifisch für Morbus Crohn und 23 für Colitis Ulcerosa (Jostins et al., 2012). Das NOD2-Gen beispielsweise kodiert für ein Protein, das die Immunantwort unter anderem über die T2-Zellen steuern kann und das bei Morbus Crohn mutiert (Ogura et al., 2001; Shaw et al., 2011). Weitere bekannte Gene können ebenfalls autophagische Mechanismen beeinflussen, außerdem sind Gene betroffen, die für Interleukin-Rezeptoren kodieren (Rioux et al., 2007; Duerr et al., 2006).

Umweltfaktoren beinhalten vor allem Medikamentengebrauch, Rauchen, soziales Umfeld, Stress und Ernährung (Loftus, 2004; Maunder, 2005). Rauchen ist ein Risikofaktor für Morbus Crohn, kann jedoch paradoxerweise vor Colitis Ulcerosa schützen (Logan et al., 1984; Sutherland et al., 1990; Zhang und Li, 2014). Luftverschmutzung im Allgemeinen geht mit einem vermehrten Auftreten von CED einher (van Eeden et al., 2001; Ananthakrishnan et al., 2010; Kaplan et al., 2010). Vitamin D-Mangel spielt ebenfalls eine Rolle (Cantorna et al., 2000). Treten Veränderungen und Schäden in der mikrobiellen Besiedlung des Darms auf, kann dies ebenfalls zur Entstehung von CED beitragen (Joossens et al., 2011). Es gibt Hinweise, dass die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika und Antibiotika das Risiko erhöhen könnte (Ananthakrishnan et al., 2012; Shaw et al., 2010). Stress und mit Stress assoziierte psychische Erkrankungen wie Depressionen oder Angsterkrankungen können den Beginn und den Verlauf von CED beeinflussen (Bitton et al., 2008; Camara et al., 2011).

Zu den wichtigsten Immunsystem-Komponenten in der Entstehung von CED gehören T-Helfer-Zellen ( $T_H$ -Zellen) (Zhang und Li, 2014). Bei Morbus Crohn kommt es zu einer  $T_{H1}$ -Dysfunktion, bei Colitis Ulcerosa sind die  $T_{H2}$ -Zellen defekt; diese Theorie ist jedoch umstritten (Di Sabatino et al., 2011).  $T_{H17}$ -Zellen sind bei CED-Patienten zahlreich vertreten (Kobayashi et al., 2008; Sugihara et al., 2010). Auch das angeborene, unspezifische Immunsystem weist bei CED-Patienten einige Veränderungen auf: So finden sich bei Morbus Crohn vermehrt Neutrophile Granulozyten in der Mukosa-Schicht, außerdem werden weniger Interleukine synthetisiert (Marks et al., 2006). Bei Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn ist der Interleukin-23-Rezeptor verändert (Takatori et al., 2009; Zhang und Li, 2014). Die Barrierefunktion der Darmwand, wozu die Mukosa-Schicht und das intestinale Epithel

gehören, ist bei CED gestört (Salim und Söderholm, 2010; van der Sluis et al., 2006; Wehkamp et al., 2003).

### **Klinik und Diagnose**

Klinisch stellt sich Colitis Ulcerosa mit blutigen Diarrhoen und Bauchkrämpfen dar (Baumgart und Sandborn, 2007). Die Diagnose erfolgt nach der Klinik und wird durch histologische und endoskopische Untersuchungen untermauert. Bei einer schweren Colitis Ulcerosa kann der Blutverlust über den Stuhl zu Anämien führen (Baumgart und Sandborn, 2007).

Bei Morbus Crohn kann es zu Strikturen, Fisteln und Abszessen kommen. Es treten Diarrhoen und Schmerzen auf (Baumgart und Sandborn, 2007). Auch hier gibt es eine klinische Diagnose.

### **Therapie**

Die medikamentöse Therapie von CED beruht vor allem auf einer Immunsuppression. So kommen Kortikosteroide, Aminosalicylate, Immunmodulatoren wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin und Tacrolimus, außerdem Antibiotika und Signalweg-spezifische Substanzen wie anti-TNF zum Einsatz (Ko und Auyeung, 2014; Neurath, 2014; Coskun et al., 2017). Therapieziele sind eine Remissions-Induktion und ein Remissions-Erhalt (Ko und Auyeung, 2014; D’haens et al., 2011). Akut können Kortikosteroide wie Budesonid und Prednisolon gegeben werden, um die Entzündung einzudämmen (Boumpas et al., 1993). Ein Nachteil sind die Neben- und Langzeitwirkungen dieser Substanzen (Lindmark, 1993). Aminosalicylate wie Mesalazin und Sulfasalazin werden bei Colitis Ulcerosa lokal und systemisch angewandt und können sowohl für die Remissions-Induktion, als auch für deren Erhalt von Nutzen sein (Klotz et al., 1980; Rachmilewitz, 1989; Ko und Auyeung, 2014). Auch hier stellen UAW ein Problem dar; es kann zu Übelkeit, gestörter Folsäure-Resorption und Gewichtsverlust kommen (Ko und Auyeung, 2014).

Immunmodulatoren werden eingesetzt, wenn die Patienten nicht auf Kortikosteroide und Aminosalicylate ansprechen (Kozarek et al., 1989; Schröder und Stein, 2003; Gurudu et al., 1999). Eine Gefahr stellen hierbei opportunistische Infektionen dar (Toruner et al., 2008). Antibiotika werden im Notfall verwendet, wenn es zu einer fulminanten Colitis kommt (Stein und Hanauer, 1998; Sartor, 2004). Neue Medikamente wie der TNF $\alpha$ -Blocker Infliximab oder der Integrin-Antagonist Vedolizumab greifen gezielt in entzündliche Signalwege ein (Hanauer et al., 2002; Sandborn et al., 2013).

Es gibt auch chirurgische Therapieoptionen, die von ungefähr 20 % der Colitis-Ulcerosa-Patienten und 80 % der Patienten mit Morbus Crohn in Anspruch genommen werden müssen (Sica und Biancone, 2013; Carter et al., 2004). Bei Colitis Ulcerosa wird meist eine

Proktocolektomie durchgeführt, wodurch die Erkrankung geheilt werden kann (Parks und Nicholls, 1978). Wenn bei Patienten mit Morbus Crohn die medikamentöse Therapie nicht anspricht, können einzelne Darmabschnitte operiert werden (De Cruz et al., 2015). Auch die Komplikationen bei Morbus Crohn, wie Obstruktion oder Abszesse, können operativ saniert werden (Lian et al., 2017). Komplikationen der chirurgischen Verfahren sind vor allem undichte Anastomosen und Sepsis (Yamamoto et al., 2016). Besonders Patienten mit Morbus Crohn können nur begrenzt von chirurgischen Therapieverfahren profitieren, da die Erkrankung im ganzen Gastrointestinaltrakt auftritt und Rezidive häufig sind (Sica und Biancone, 2013; De Cruz et al., 2015).

### **2.3.3.2 Reizdarmsyndrom**

Eine weitere gastrointestinale Erkrankung, die in den eingeschlossenen Studien behandelt wird, ist das Reizdarmsyndrom. Definiert wird es durch Veränderungen der Darmfunktion, mit der Missempfindungen und Schmerzen im Gastrointestinaltrakt einhergehen, ohne dass ein organisches Korrelat gefunden werden kann (Drossman, 2006; Saha, 2014).

#### **Ätiologie, Pathogenese und Klinik**

Es betrifft ein bis 20 % der Bevölkerung jeglichen Alters und ist bei Frauen häufiger als bei Männern (El-Serag, 2003; Hungin et al., 2005; Sayuk und Gyawali, 2015). Die Pathogenese eines Reizdarmsyndroms geht auf eine Kombination aus Überempfindlichkeit und Motilitätsstörungen zurück (Drossman et al., 2002; Talley und Spiller, 2002). Auch die Aktivierung des Immunsystems spielt eine wichtige Rolle; oft geht dem Erkrankungsbeginn eine bakterielle Infektion voraus (Matricon et al., 2012). Das Risiko eines postinfektiösen Reizdarmsyndroms wird durch die Dauer der Infektion, Rauchen, weibliches Geschlecht, die Einnahme von Antibiotika und psychische Vorerkrankungen verstärkt (Saha, 2014). Der Serotonin-Haushalt ist bei Patienten mit Reizdarmsyndrom gestört, bei dominierender Obstipation ist der Serotonin-Spiegel im Plasma erniedrigt, bei Diarrhoen hingegen erhöht (De Ponti, 2004; Derbyshire, 2003; Houghton et al., 2003). Ein weiterer Faktor könnte eine Bakterien-Fehlbesiedlung des Dünndarms sein (Spiegel, 2011).

Wichtig ist die Assoziation des Reizdarmsyndroms mit psychischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen, man spricht jedoch nicht von einer Somatisierungsstörung (Saha, 2014). Zentralnervöse Veränderungen, die unter anderem die Amygdala und den anterioren cingulären Cortex betreffen, sind bei Betroffenen ebenfalls zu finden (Mayer et al., 2005). Es wird diskutiert, ob es genetisch prädisponierende Faktoren gibt (Saito et al., 2005; Henström und D’Amato, 2016; Waehrens et al., 2015). So ist das SCN5A-Gen, das für einen auch im Gastrointestinaltrakt lokalisierten Natriumkanal kodiert, bei Patienten mit obstipationsdominantem Reizdarmsyndrom mutiert (Beyder et al., 2014). Klinisch

lassen sich Diarrhoen oder eine Obstipation oder beides beobachten (Drossman, 2006). Die Schmerzen im Abdomen sind abhängig vom Stuhlgang (Occhipinti und Smith, 2012).

## **Therapie**

Neben nicht-medikamentösen Methoden wie alternativmedizinischen Verfahren, Bewegung und einer Veränderung der Ernährung kommt eine symptomatische medikamentöse Therapie in Betracht (Lustyk et al., 2001; Hussain und Quigley, 2006; Daley et al., 2010; Ong et al., 2010; Saha, 2014). Dazu gehören beim Diarrhoe-dominanten Reizdarmsyndrom Substanzen wie Loperamid, Cholesevelam und Colestyramin, es kann jedoch als Nebenwirkung zu einer Obstipation kommen (Chey et al., 2015). Ebenso kann ein Therapieversuch mit Serotonin-Antagonisten wie Alosetron und Ondansetron durchgeführt werden, hierbei kann es als UAW zu einer ischämischen Colitis kommen (Chang et al., 2006; Garsed et al., 2014). Außerdem kommen Spasmolytika gegen abdominelle Schmerzen und Krämpfe zum Einsatz, anticholinerge Nebenwirkungen dieser Substanzen sind allerdings häufig (Poynard et al., 2001; Ruepert et al., 2011).

Beim Obstipations-dominanten Reizdarmsyndrom können Ballaststoffe eingesetzt werden (Moayyedi et al., 2014). Laxantien wie Polyethylenglycol sind ebenfalls eine therapeutische Option (Chapman et al., 2013). Der prosekretorische Chlorid-Kanal-Aktivator Lubiproston kann zusätzlich die abdominellen Schmerzen lindern, verursacht jedoch in höheren Dosen Schwindel (Lacy und Chey, 2009). Der Guanylatcyclase-Agonist Linaclotid, der als Nebenwirkung Diarrhoen auslösen kann, wird auch beim Obstipations-dominanten Typ angewandt (Videlock et al., 2013). Auch niedrig dosierte Antidepressiva können vor allem bei chronischen abdominellen Schmerzen im Rahmen eines Reizdarmsyndroms verabreicht werden (Ford et al., 2014). Ein Eingriff in die Darmflora mit Probiotika und dem Antibiotikum Rifaximin hat sich ebenfalls in einigen Fällen als hilfreich erwiesen (Menees et al., 2011; Chey et al., 2015). Trotz all dieser Maßnahmen haben zahlreiche Patienten mit Reizdarmsyndrom jedoch weiterhin bestehende Symptome und dadurch eine verringerte Lebensqualität (Saha, 2014; Chey et al., 2015).

## **Bezug zum Endocannabinoidsystem**

Im Gastrointestinaltrakt ist das Endocannabinoidsystem stark ausgeprägt (Izzo und Sharkey, 2010). CB1- und CB2-Rezeptoren finden sich auf Neuronen des enterischen Nervensystems (Duncan et al., 2005). Dabei befinden sich CB1-Rezeptoren auf den Motoneuronen des Plexus myentericus und verlangsamen dort wahrscheinlich den gastrointestinalen Transit (Coutts und Pertwee, 1997). Im Plexus submucosus des enterischen Nervensystems befinden sich auf den Nervenzellen ebenfalls CB1-Rezeptoren (MacNaughton et al., 2004). Das Colon-Epithel scheint CB1-Rezeptoren zu enthalten, ebenso wie die Parietalzellen des

Magens (Wright et al., 2005; Pazos et al., 2008). CB2-Rezeptoren sind möglicherweise im Colon bei Menschen mit CED stärker exprimiert (Marqu  z et al., 2009). Der TRPV1-Kanal liegt bevorzugt im Plexus myentericus, auf Nervenfasern zwischen den Ganglien und auf Neuronen in submukosalen Blutgefäßen (Ward et al., 2003; MacNaughton et al., 2004). Der GPR55-Rezeptor findet sich vor allem im Dünndarm, der GPR119 kommt im Pankreas und auf endokrinen Zellen vor (Ryberg et al., 2007; Lauffer et al., 2009). Die verschiedenen Endocannabinoiden sind ebenfalls unterschiedlich im Gastrointestinaltrakt verteilt: Anandamid ist eher im Colon zu finden, 2-AG eher im Ileum (Izzo und Sharkey, 2010; Pinto et al., 2002).

Es wird angenommen, dass die Rolle des Endocannabinoidsystems im Darm darin besteht, dessen Motilität herabzusetzen (DiPatrizio, 2016; Coutts und Pertwee, 1997). So scheint der Transit in Ileum, Colon und Rektum über den CB1-Rezeptor verlangsamt zu werden, indem die Freisetzung von Acetylcholin gehemmt wird (Pinto et al., 2002; Hornby und Prouty, 2004; Coutts und Izzo, 2004). Ist die Motilität des Darms gestört, so findet sich eine vermehrte Expression des CB1-Rezeptors (De Filippis et al., 2008). CB2-Rezeptoren sind möglicherweise besonders an der Motilit  tshemmung im kranken Zustand beteiligt (Duncan et al., 2008). Im Tierversuch hat sich gezeigt, dass über den GPR55-Rezeptor ebenfalls die Peristaltik inhibiert wird (Ross et al., 2012; Lin et al., 2011). Auch die Sekretionsmechanismen werden beeinflusst: Die Freisetzung der Magensäure könnte über eine Aktivierung des CB1-Rezeptors gehemmt werden (Hornby und Prouty, 2004; Lin et al., 2013).

Wie sich in Tierversuchen gezeigt hat, können (Endo-)Cannabinoiden auch gegen abdominale Schmerzen von Nutzen sein, wobei sowohl der CB1- als auch der CB2-Rezeptor involviert sind (Scott et al., 2004; Pertwee, 2001; Fox und Bevan, 2005). Eine Blockade von TRPV1-Kanälen kann ebenfalls die viscerale Hypersensibilität herabsetzen (Miranda et al., 2007; Ward et al., 2003). An dieser Hemmung könnten CB1-Rezeptoren beteiligt sein (Mahmud et al., 2009). Kommt es im Gastrointestinaltrakt zu Entzündungsreaktionen, wird das Endocannabinoidsystem verstärkt aktiviert, um der Inflammation entgegenzuwirken (Di Marzo und Izzo, 2006; Massa et al., 2004). Dies kann über die Cannabinoid-Rezeptoren geschehen oder über eine Inhibition des Abbau-Enzyms FAAH, die eine erhöhte Anandamid-Konzentration nach sich zieht (D’Argenio et al., 2006; Kimball et al., 2006). Zudem scheint das Endocannabinoidsystem im Gastrointestinaltrakt einen immunregulatorischen Effekt zu haben (Acharya et al., 2017).

All diese potentiellen Eigenschaften des Endocannabinoidsystems sind vielversprechend hinsichtlich der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und des Reizdarmsyndroms, da viele Patienten mit der bisher verfügbaren Therapie nicht optimal behandelt werden können und ihre Lebensqualität durch eine suffiziente Symptomkontrolle verbessert werden könnte.

## **2.4 Diagnostische Messinstrumente und Skalen der inkludierten Studien**

Im Folgenden werden die Messinstrumente, Rating-Skalen und Untersuchungen vorgestellt und erläutert, die in den in dieser Arbeit ausgewerteten Studien angewandt werden. Dabei werden die Tools zuerst beschrieben, die allgemeine Veränderungen bewerten und nicht nur für spezielle Erkrankungen Anwendung finden. Weiterhin werden Messinstrumente erklärt, die Veränderungen in Lebensqualität und Lebensführung evaluieren und Krankheitsstadien bestimmen. Daraufhin werden Tools und Skalen zur Bewertung von Bewegungsstörungen erläutert. Im Anschluss erfolgt eine Beschreibung der Instrumente für die Einschätzung neurologischer Symptome und Schmerzen. Messinstrumente psychischer und kognitiver Symptome sowie die Instrumente zur Einschätzung gastrointestinaler Erkrankungen werden ebenfalls gesondert betrachtet. Zum Schluss werden die Tools für die Bewertung von UAW erklärt.

### **2.4.1 Krankheitsunspezifische Skalen**

Die **Patient's Global Impression of Change (PGIC)-Skala** dient der Einschätzung, ob die Patienten seit Interventionsbeginn irgendeine Veränderung bemerken. Die Einstufung erfolgt auf einer Skala mit sieben verschiedenen Punkten, eine Punktzahl von eins bis drei steht für eine Verbesserung, vier für keine Veränderung und eine höhere Zahl für eine Verschlechterung. (vgl. Kavia et al., 2010; Backonja et al., 1998)

Der **Short Form 36 (SF-36)-Fragebogen** dient der allgemeinen Bewertung der Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen. Er besteht aus 36 Stichpunkten zu acht Themen. Erfasst werden die Themen körperliche Funktionalität, Sozialleben, Einschränkungen aufgrund körperlicher oder emotionaler Probleme, geistige Gesundheit, Schmerzen, Energie und eine allgemeine Einschätzung der Gesundheit. Zusätzlich werden Veränderungen im letzten Jahr dokumentiert. Im Gesamtergebnis wird eine Punktzahl von null bis 100 errechnet, eine höhere Punktzahl bedeutet eine höhere Lebensqualität. (vgl. Jenkinson et al., 1993)

### **2.4.2 Lebensqualität, Beeinträchtigung durch verschiedene Erkrankungen und Bestimmung von Krankheitsstadien**

Die **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)** ist die am häufigsten genutzte qualitative Bewertungs-Skala der Parkinson-Symptomatik (Martínez-Martín et al., 1994; Fahn, 1987). Sie besteht aus vier Komponenten, zu denen insgesamt 55 Fragen beantwortet werden müssen: Teil I schließt Verhalten, Stimmungslage, Schlaf und eine

Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten ein. In Teil II werden Alltagsaktivitäten berücksichtigt, wozu unter anderem Sprache, Gehen, Tremor, Handschrift und praktische Fähigkeiten gehören. Teil III beinhaltet die Motorik und in Teil IV werden Komplikationen wie Dyskinesien eingeschlossen (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003; Goetz et al., 2008). Es werden für jede Frage Punkte von null bis vier vergeben, wobei eine höhere Punktzahl für eine schwerere Erkrankung steht. Die neuere Version der UPDRS ist die MDS-UPDRS, die auch aus vier Teilen besteht und 65 Unterpunkte besitzt (Goetz et al., 2008).

Die **Hoehn & Yahr-Skala** dient der Einordnung der Parkinson-Erkrankung in fünf Erkrankungsstadien (Hoehn et al., 1998; Goetz et al., 2004). Im Stadium 1 ist die Behinderung nicht oder nur minimal vorhanden und es ist nur eine Körperseite betroffen. Im Stadium 2 ist die Krankheit bilateral, das Gleichgewicht jedoch nicht eingeschränkt, wohingegen im Stadium 3 eine leichte bis moderate Einschränkung vorliegt. Stadium 4 zeichnet sich durch eine schwere Behinderung aus, Stehen und Gehen sind jedoch noch eigenständig möglich. Stadium 5 ist das schwerste Stadium, der Patient benötigt einen Rollstuhl. Auch hier gibt es eine neuere, modifizierte Version, die noch genauer zwischen den Stadien differenziert. (vgl. Goetz et al., 2004)

Der **Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)** ist ein Fragebogen zur Beurteilung der Parkinson-Symptomatik. Er besteht aus acht Kategorien und insgesamt 39 Fragen. Zu den acht Kategorien gehören Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unwohlsein. Es werden Punkte von null bis 100 vergeben; eine niedrige Punktzahl steht für einen besseren Gesundheitszustand. (vgl. Jenkinson et al., 1997; Peto et al., 1995; Jenkinson et al., 1995).

Die **Webster-Skala** wird verwendet, um die Einschränkung durch die Parkinson-Erkrankung zu messen. Betrachtet werden hier die zehn Bereiche Bradykinese, Rigidität, Haltung, das Mitschwingen der Arme beim Gehen, der Gang selbst, Tremor, Gesichtszüge, Seborrhoe, Sprache und die Fähigkeit, sich selbst zu versorgen. Auch hier wird ein Punktesystem angewandt. Tritt ein Symptom gar nicht auf, so erhält der jeweilige Bereich null Punkte. Bei drei Punkten ist die Einschränkung maximal. Die Schwere wird dann in „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ eingeteilt. (vgl. Webster, 1968; Ramaker et al., 2002)

Die Skala für die **Activities of Daily Living (ADL)** bei Morbus Parkinson wurden zur Selbsteinschätzung der Patienten entwickelt. Mit diesem Instrument kann die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, eingeschätzt werden. Der Patient soll aus fünf Aussagen, die von „keine Einschränkung“ bis zu „extreme Einschränkung“ reichen, eine auswählen, die für den letzten Monat am besten zutrifft. (vgl. Hobson et al., 2001)

Die **Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)** wird angewandt, um die Symptome einer Chorea Huntington-Erkrankung einzuschätzen. Es gibt die vier Hauptkom-

ponenten Motorik (mUHDRS), Kognition (cUHDRS), Verhaltensauffälligkeiten (bUHDRS) und Funktionalität (fUHDRS). Der Motorik-Teil basiert auf zahlreichen Einzeluntersuchungen. Die Einteilung der Symptomatik erfolgt nach Punkten von null bis vier, wobei eine höhere Punktzahl für eine schwerere Symptomatik steht. Die Kognition wird mittels dreier Tests bewertet (Stroop-Interferenz-Test, Wortfluss-Test, SDMT). Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto besser ist die Kognition. Verhaltensauffälligkeiten werden in Schwere und Häufigkeit jeweils von null (keine) bis vier (schwer) bewertet. Für die Ermittlung der Funktionalität werden einige Fragen zu Alltag, Arbeitsfähigkeit und Hilfsbedürftigkeit abgearbeitet und mit „ja“ oder „nein“ beantwortet. Außerdem wird auf einer Unabhängigkeitsskala eine Punktzahl von null bis 100 eingetragen, höhere Werte bedeuten eine bessere Funktionalität. (vgl. Kiebert et al., 2001)

Der **Shoulson & Fahn-Score** dient der Bewertung der Eigenständigkeit des Chorea Huntington-Patienten im Alltag. Die Funktionalität wird dabei in die Stadien eins bis fünf eingeteilt, wobei ein höheres Stadium eine höhere Einschränkung der Selbstständigkeit bedeutet. (vgl. Shoulson und Fahn, 1979)

### 2.4.3 Bewegungsstörungen

Die **Rush-Skala** hilft bei der Bewertung von Dyskinesien im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung. Dabei muss der Patient im ersten Schritt gewisse alltägliche Aufgaben ausführen wie gehen, aus einer Tasse trinken und sich anziehen. Im zweiten und dritten Schritt wird die Schwere der Dyskinesien bewertet und im vierten Schritt der Dyskinesie-Typ bestimmt. Eingeteilt wird die Schwere auf einer Skala von null bis vier, wobei vier für sehr schwere Dyskinesien steht, die nicht mit einem normalen Bewegungsablauf vereinbar sind. (vgl. Goetz et al., 1994)

Der **Marsden & Quinn-Score** dient der Bewertung der Chorea bei Chorea Huntington. Die fünf Dimensionen Sprache, Gang, posturale Stabilität, Geschicklichkeit der Hände sowie Chorea-Schwere werden in jeweils sechs Abstufungen angegeben, wobei null für nicht eingeschränkt und fünf für maximal eingeschränkt steht. Die Chorea wird jeweils für das Gesicht, die einzelnen Extremitäten, den Hals und den Rumpf angegeben. (vgl. Marsden und Schachter, 1981)

Um die Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington zu messen, werden einige Tests durchgeführt. Bei einem **Tapping-Test** drückt der Patient drei mal mit dem rechten und linken Zeigefinger je für zehn Sekunden auf ein Zählgerät in einem Abstand von zehn Sekunden zwischen links und rechts. Die Anzahl der Tips wird gemessen. Beim **Screw-and-Nut-Test** soll der Proband drei Muttern auf ihre passenden Schrauben drehen. Dabei wird die Zeit bis zur Fertigstellung gemessen. (vgl. Girotti et al., 1984) Beim **Tongue-Extension-Test** soll der Patient die Zunge so lange wie möglich herausgestreckt halten,



gemessen wird die Zeit. (vgl. Klawans et al., 1972)

Der **Tapping-Task** kann auch bei MS Anwendung finden. In einem Zeitraum von 10 Sekunden wird die Anzahl der Tips gemessen. (Worthington und De Souza, 1989; Fox et al., 2004)

Mit der **Bain-Skala** kann Tremor in zehn Schweregrade eingeteilt werden. Für jede Extremität sowie für die Stimme und den Kopf wird von einem Untersucher eine Einteilung vorgenommen; null entspricht keinem und zehn einem sehr schweren Tremor. (vgl. Bain et al., 1993)

Für die Bewertung eines Tremors bei MS kann ein **Tremor-Index** herangezogen werden, der sich aus der 10-stufigen **Bain-Skala** ergibt. Hierbei wird für jeden Arm ein Ergebnis auf der Bain-Skala jeweils für zwei verschiedene Halte-Positionen bestimmt, was einer Dokumentation des posturalen Tremors entspricht. Zusätzlich wird der Intentionstremor anhand eines Finger-Nase-Versuchs ermittelt. Die Bain-Ergebnisse werden addiert. Dadurch ergibt sich im Gesamtergebnis ein Tremor-Index von null bis 60. (vgl. Alusi et al., 2000; Bain et al., 1993; Fox et al., 2004)

Eine **Spirografie** kann ebenfalls durchgeführt werden, um den Tremor zu bewerten. Zwei archimedische Spiralen sollen von den Patienten aufgezeichnet werden, sie erhalten eine je Bewertung von null bis 10, für die Auswertung wird der Mittelwert verwendet. (vgl. Alusi et al., 2000; Fox et al., 2004)

Die **Akzelerometrie** misst die Amplitude und Frequenz von Tremor. Druckelektrische Beschleunigungssensoren zeichnen den Tremor in der Flexions- und Extensionsebene der Hand auf. (vgl. Bain et al., 1993)

Der **Nine-Hole-Peg-Test** misst die Geschicklichkeit der Finger. Der Proband soll Dübel aus einer Schachtel nehmen und in ein vorgefertigtes Brett mit Löchern stecken. Danach soll er die Dübel wieder herausziehen und in die Schachtel zurücklegen. Dabei wird die Zeit gemessen. Diese Aufgabe soll mit beiden Händen hintereinander durchgeführt werden. (vgl. Mathiowetz et al., 1985)

Es gibt eine **Ataxie-Skala**, mit der die Schwere von Arm-Ataxien dargestellt werden kann. Dysdiadochokinese und Dysmetrie werden bewertet. Die Stärke wird jeweils in Abstufungen von null bis vier angegeben, eine höhere Punktzahl bedeutet eine schwerere Ataxie. (vgl. Alusi et al., 2000)

Mit der **Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale (TWSTRS)** können Art und Schwere zervikaler Dystonien evaluiert werden. Dieses Bewertungsinstrument umfasst eine Subskala zum Schweregrad der zervikalen Dystonie (Teil A), wobei unter anderem Bewegungsumfang und Dauer von einem Untersucher gemessen werden, außerdem gibt es eine Subskala zur Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung in Alltag und

Arbeitsleben (Teil B) sowie eine Schmerz-Skala (Teil C). Für die einzelnen Unterpunkte dieser Skalen werden Punkte vergeben; die maximale Punktzahl beträgt 35 für die Schweregrad-Skala, 30 für die Skala zur Einschränkung und 20 für die Schmerz-Skala. Je höher der Score ist, desto schwerer ausgeprägt ist das Krankheitsbild. (vgl. Comella et al., 1997; Consky et al., 1990)

Die **Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Skala** zur Einschätzung der Schwere primärer generalisierter und segmentaler Dystonien besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil werden die Bewegungsabläufe untersucht. Dabei werden Faktoren bewertet, die Dystonien provozieren, wie eine Bewegungsabhängigkeit oder Sprache und Schlucken. Zudem wird die Dystonie in den neun Bereichen Augen, Mund und Sprache, Hals, beiden Armen und Beinen, Rumpf sowie Schlucken untersucht. Die maximale Punktzahl, welche für eine schwere Bewegungseinschränkung steht, beträgt 120 Punkte. Im zweiten Teil wird die Einschränkung durch die Dystonie im Alltag in einem Interview dokumentiert, 30 Punkte stehen hier für eine maximale Einschränkung der Selbstständigkeit und für eine vollständige Hilfsbedürftigkeit. (vgl. Burke et al., 1985; Kuiper et al., 2016)

#### **2.4.4 Blasenfunktionsstörungen, Schmerz und andere neurologische Symptome**

Die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Urin-Inkontinenz kann mit dem **I-QOL-Fragebogen** gemessen werden. Er besteht aus 22 Fragen, die abprüfen sollen, inwiefern die Inkontinenz die Lebensqualität negativ beeinflusst. Jede Frage kann mit fünf Abstufungen beantwortet werden, ein höherer Score bedeutet eine höhere Lebensqualität. (vgl. Wagner et al., 1996)

Der **King's Health-Fragebogen** dient ebenfalls der Evaluation der Lebensqualität bei Urin-Inkontinenz, wurde aber speziell für Frauen entwickelt. Der Fragebogen prüft zunächst die allgemeine Empfindung der Gesundheit ab (Punkte von eins bis fünf) und wie groß die Bedeutung der Inkontinenz ist (Punkte von eins bis vier). Eine höhere Punktzahl steht für eine starke Beeinträchtigung. Weiterhin werden individuelle Scores von jeweils eins bis vier erhoben; es werden Probleme im Alltag, Sozial- und Arbeitsleben, körperliche Einschränkungen, Emotion und Auswirkungen auf den Schlaf aufgelistet. Ein weiterer Teil beinhaltet Fragen zur Art der Inkontinenz wie beispielsweise Nykturie, Drang- oder Belastungsinkontinenz, die mit „leicht“, „moderat“ oder „stark“ beantwortet werden können. (vgl. Kelleher et al., 1997)

Der **24-Stunden-Pad-Test** misst den Urinverlust bei Patientinnen mit Belastungsinkontinenz. Eine Vorlage soll gewogen werden und 24 Stunden getragen werden. Danach wird sie erneut gewogen und die Differenz errechnet. (vgl. Artibani et al., 2002; Jorgensen et al., 1987)

Der **United Kingdom Neurological Disability Score (UKNDS)**, auch genannt **Guy's Neurological Disability Scale (GNDS)**, ist ein Fragebogen zur Erfassung neurologischer Einschränkungen im Rahmen einer MS-Erkrankung im letzten Monat. Er besteht aus 12 Teilbereichen, die jeweils Interview-Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können (A) und eine Skala von null bis 5 (B) enthalten. Ein höherer Score auf der Skala steht für eine stärkere Beeinträchtigung. Es werden Stimmungslage, Sprache, Sehvermögen, Schlucken, Verdauung, Blasen- und Sexualfunktion, Funktion der oberen und unteren Extremitäten, Kognition, Fatigue und sonstige Beschwerden wie Schmerzen oder Spastizität abgefragt. Durch Addition aller 12 Einzel-Scores erhält man das Gesamtergebnis. (vgl. Sharrack und Hughes, 1999; Zajicek et al., 2003)

Die **McGill-Skala** zur Bewertung von Schmerzen wird anhand eines Fragebogens erhoben und besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil wird die Schmerzqualität des aktuell erlebten Schmerzes abgefragt, im zweiten Teil die zeitliche Entwicklung und im dritten Teil die Schmerzintensität. Dabei soll der Patient für Teil 1 aus einer Liste von Deskriptoren den am besten zutreffenden pro Kategorie auswählen. Kategorien sind beispielsweise Temperaturempfindlichkeit oder räumliches Empfinden. Für Teil 2 sollen Fragen beantwortet werden und Faktoren ausgewählt werden, die eine Verringerung oder Verstärkung des Schmerzempfindens nach sich ziehen. In Teil 3 wird die Intensität zu verschiedenen Fragestellungen in Abstufungen von eins bis fünf eingeteilt, wobei fünf eine maximale Intensität bedeutet. Der maximale gesamte McGill-Schmerzscore beträgt 78 Punkte. (vgl. Melzack, 1975)

Die **Visuelle Analog-Skala (VAS)** dient der Beurteilung von Schmerzen durch den Patienten. Sie besteht aus einer Linie von bestimmter Länge, an einem Ende der Linie steht ein Begriff für „keine Schmerzen“, am anderen findet sich ein Begriff für „extreme Schmerzen“. Der Patient soll auf dieser Linie einen Punkt markieren, der seiner Schmerz-Sensation entspricht. Visuelle Analogskalen können auch für andere Symptome als Schmerzen verwendet werden. (vgl. Price et al., 1983; Wolfe et al., 2006)

**Numerische Rating-Skalen (NRS)** können ebenfalls helfen, Schmerzen gemäß ihrer Schwere einzuordnen. Eine NRS ist eine VAS mit einer Kennzeichnung von zumeist null bis zehn. Der Patient soll eine dieser Zahlen auswählen, um seine Schmerzen zu beschreiben. (vgl. Hartrick et al., 2003; Hawker et al., 2011; Farrar et al., 2001)

Die **Fatigue Severity Scale** besteht aus neun Fragen zur Einstufung der Schwere der Fatigue. Jede Frage kann auf einer Skala von eins bis sieben beantwortet werden, eins entspricht keinem und sieben einem vollkommenen Einverständnis. In der Auswertung wird der Mittelwert der neun Ergebnisse berücksichtigt. (vgl. Krupp et al., 1989; Valko et al., 2008)

Der **Rivermead Mobility Index (RMI)** zur Bewertung der Einschränkung der Mobilität wird mit einem Interview-Fragebogen erhoben. Der Fragebogen enthält 15 Fragen zu

Aufstehen, Stehen, Gehen, Laufen und verschiedenen Alltagssituationen, die mit „ja“ (ein Punkt) oder „nein“ (null Punkte) beantwortet werden können. Eine der Fragen wird vom Untersucher abgeprüft, indem er den Patienten auffordert, für zehn Sekunden ohne Hilfsmittel zu stehen. (vgl. Forlander und Bohannon, 1999; Collen et al., 1991)

Mit dem **Barthel-ADL-Index** kann die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten bestimmt werden. Der Barthel-Index besteht aus zehn Themen mit jeweils mehreren Aussagen; der Patient soll jeweils die zutreffendste auswählen, wodurch sich ein Score ergibt. Ein höherer Score steht für eine geringere Beeinträchtigung. Die maximal erreichbare Punktzahl sind 20 Punkte, was einer vollständigen Selbstständigkeit entspricht. (vgl. Collin et al., 1988; Mahoney, 1965)

#### **2.4.5 Psychische und kognitive Symptome**

Die **Hopkins-Checkliste** ist ein Selbsteinschätzungsbogen zu psychischen Symptomen von Patienten in ambulanter Betreuung. Die fünf Bereiche Somatisierung, Zwangssymptome, Angst, Depression und zwischenmenschliches Einfühlungsvermögen werden mit insgesamt 58 Punkten abgearbeitet. (vgl. Derogatis et al., 1974b; Parloff et al., 1954; Derogatis et al., 1974a)

Die **Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)** ist ein Fragebogen und besteht aus zwei Teilen mit jeweils sieben Unterpunkten zu Depressionen und Angsterkrankungen. Jeder Unterpunkt wird vom Patienten beantwortet und mit Punkten von null bis drei bewertet. Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen, beträgt sieben Tage. Insgesamt können maximal 21 Punkte pro Teil vergeben werden, ein höheres Score-Ergebnis bedeutet eine schwerere Erkrankung. (vgl. Zigmond und Snaith, 1983)

Der **Beck Depression Inventory** dient der Einschätzung von Verhaltensweisen bei einer Depression. Er beinhaltet 21 Kategorien, in denen die Symptome beschrieben sind. Dazu gehören beispielsweise die Stimmungslage, Schuldgefühle, Schlafstörungen und Appetitverlust. Zu jeder Kategorie soll der Patient eine am besten auf ihn zutreffende Aussage auswählen. Die leichtesten Symptome entsprechen einer Punktzahl von null, bei den schwersten Symptomen ergeben sich drei Punkte pro Aussage. (vgl. Beck et al., 1961)

Der **Neuropsychiatric Inventory (NPI)** wird verwendet, um bei Patienten mit Demenz die Symptome Wahn, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie, innere Unruhe, Agitation, Enthemmung, Reizbarkeit, Apathie, nächtliche Verhaltensauffälligkeiten und abnormale Bewegungen sowie Essgewohnheiten einschätzen zu können. Eine dem Patienten nahe stehende Bezugsperson erfasst den NPI. Häufigkeit (null bis vier) und Schweregrad (eins bis drei) dieser Symptome werden dokumentiert, je höher der Score, desto häufiger und schwerer treten sie auf. Die Belastung wird auf einer Skala von null bis 5 angegeben, auch hier steht eine höhere Punktzahl für eine höhere Belastung. (vgl. Cummings et al., 1994;

Aalten et al., 2003)

Die **Mini Mental State Examination (MMSE)** ist ein Test zur Bewertung der kognitiven Fähigkeiten, der aus zwei Teilen besteht. Im ersten Teil werden in einem Interview Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit abgeprüft. Im zweiten Teil soll der Patient Dinge benennen, verbale und schriftliche Anweisungen befolgen, eine geometrische Figur abzeichnen und einen Satz schreiben. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte, wobei im ersten Teil 21 und im zweiten Teil neun Punkte erreicht werden können. (vgl. Tombaugh und McIntyre, 1992; Folstein et al., 1975)

Mit dem **Buschke-Fuld-Test** zum selektiven Erinnerungsvermögen kann zwischen Lang- und Kurzzeitgedächtnis differenziert werden. Der Test besteht aus 12 Wörtern, die der Proband einüben und erinnern soll. Bei jüngeren Probanden werden höchstens zwei Wörter nicht erinnert, bei älteren werden weniger im Gedächtnis behalten. (vgl. Buschke, 1973)

Der **Short Orientation-Memory-Concentration (SOMC)-Test** kann auch bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten durchgeführt werden. Dem Patienten werden im Interview Fragen gestellt; er erhält unterschiedlich viele Punkte für jede richtige Antwort. Im Gesamtergebnis errechnet sich eine maximale Punktzahl von 28. (vgl. Wade und Vergis, 1999)

Der **Adult Memory and Information Processing Battery (AMIPB)-Test** wird angewandt, um Defizite in der Geschwindigkeit, Informationen zu verarbeiten, zu detektieren. Der Patient soll aus Zahlenreihen mit jeweils fünf Zahlen immer die zweithöchste ankreuzen. Der Test dauert vier Minuten, danach werden die richtig bearbeiteten Reihen gezählt. (vgl. Vlaar und Wade, 2003; Coughlan und Hollows, 1985)

#### 2.4.6 Gastrointestinale Erkrankungen

Mit dem **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** soll die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn gemessen werden. Acht unterschiedlich gewichtete Faktoren fließen in die Auswertung mit ein. Dazu gehören das Körpergewicht, der Hämatokrit, Resistenzen im Abdomen, Komplikationen wie Analfissuren und Fisteln, eingenommene Medikamente gegen Diarrhoen, Schmerzen im Abdomen, die Anzahl weicher oder flüssiger Stuhlgänge in den letzten sieben Tagen und das allgemeine Wohlbefinden. Ist der errechnete Gesamtwert geringer als 150 Punkte, so spricht man von einer Remission. Eine CDAI-Reduktion von 100 Punkten oder mehr im Rahmen einer Intervention gilt als Ansprechen auf die Intervention. (vgl. Best et al., 1976; Naftali et al., 2013)

Der **Body-Mass-Index (BMI)** wird aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die quadrierte Körpergröße in Metern errechnet. Für Erwachsene sind Werte unter  $18,5 \text{ kg m}^{-2}$  als Untergewicht definiert, eine Adipositas besteht ab einem BMI von  $30 \text{ kg m}^{-2}$ ,

das Normalgewicht liegt bei 18,5 bis unter 25 kg m<sup>-2</sup>. (vgl. Cole et al., 1995; NCD Risk Factor Collaboration, 2016; Okorodudu et al., 2010)

Die **Rom-III-Kriterien** sind diagnostische Kriterien zu funktionellen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Ein Reizdarmsyndrom kann diagnostiziert werden, wenn andere Krankheiten ausgeschlossen werden können und Schmerzen oder Missempfindungen im Abdomen für mindestens drei Tage jeden Monat der letzten drei Monate auftreten. Zusätzlich müssen mindestens zwei der Kriterien Verbesserung nach Defäkation, Beginn mit Änderung der Stuhlkonsistenz oder -frequenz erfüllt sein. Der Symptombeginn muss mindestens sechs Monate zurückliegen. (vgl. Drossman und Dumitrascu, 2006; Drossman, 2006)

#### **2.4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Der **(UKU)-Fragebogen** dient der Dokumentation von UAW psychotroper Medikamente. Es werden im Interview psychische, neurologische, vegetative und sonstige UAW in den letzten drei Tagen abgefragt, jeweils unterteilt in zahlreiche Unterpunkte, die, je nach Schwere der UAW, die Punktzahl null bis drei erhalten. Null entspricht einer Abwesenheit des Symptoms, drei hingegen steht für eine starke Ausprägung. Es wird zudem pro Unterpunkt abgewogen, ob eine Kausalität zwischen Medikamenteneinnahme und UAW unmöglich, möglich oder wahrscheinlich ist. Zum Schluss folgt eine Auswertung sowohl durch den Untersucher, als auch durch den Patienten. (vgl. Lingjaerde et al., 1987)

Der **Cannabis Side Effect Inventory** ist eine aus 69 Unterpunkten bestehende Checkliste, die zur Erfassung durch Cannabis und Cannabisprodukte ausgelöster UAW verwendet wird. Die Fragen zu 69 UAW werden jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet. (vgl. Weller und Halikas, 1982; Consroe et al., 1991)

## Kapitel 3

# Fragestellung

In dieser Arbeit werden die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von Cannabis-Arzneimitteln evaluiert. **Therapeutische Wirksamkeit** ist definiert als die Fähigkeit einer Intervention, einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu besitzen, wobei zwischen dem Wirkungsvermögen unter Idealbedingungen (efficacy) und der Effektivität im klinischen Alltag (effectiveness) unterschieden werden kann Flay (1986). Die **therapeutische Sicherheit** wird meistens als therapeutische Breite oder therapeutischer Index angegeben. Dabei werden die wirksame Dosis sowie die potentiell toxische Dosis des Medikaments berücksichtigt (vgl. Muller und Milton, 2012). Für die Evaluation der **Verträglichkeit** eines Medikaments werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst (Thürmann und Schmitt, 1998).

Es werden sowohl pflanzliche, teilnsynthetische als auch synthetische medizinische Cannabisprodukte in die Analyse miteinbezogen. Es werden nur Studien an Menschen inkludiert, die einen kontrollierten Vergleich vorweisen. Die untersuchten Indikationen sind die neurologischen Erkrankungen und Syndrome Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien, Multiple Sklerose und Epilepsie, sowie das Glaukom und die gastroenterologischen Syndrome Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom.

Wie wirksam und sicher sind pflanzliche, teilsynthetische und synthetische medizinische Cannabisprodukte bei Menschen im kontrollierten Vergleich?

- Wie wirksam und sicher sind Cannabis-Arzneimittel bei Menschen mit den neurologischen Erkrankungen und Syndromen Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien, Multiple Sklerose und Epilepsien?
- Wie wirksam und sicher sind Cannabis-Arzneimittel bei Menschen mit Glaukom-Erkrankungen?
- Wie wirksam und sicher sind Cannabis-Arzneimittel bei Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und dem Reizdarmsyndrom?

# Kapitel 4

## Methoden

Die Suche und Auswertung der Studien erfordert eine strukturierte Herangehensweise (Whiting et al., 2016). Auf Basis der definierten Fragestellung wird eine systematische Literaturrecherche in zwei Schritten durchgeführt. Es werden vier verschiedene Datenbanken durchsucht. Anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien werden die detektierten Studien dann selektiert und hinsichtlich ihres Bias-Risikos sowie des Evidenzgrades anhand standardisierter Checklisten bewertet. Die detaillierte Darstellung erfolgt in Evidenztabelle. Im Anschluss werden die Ergebnisse der einzelnen Studien berichtet und zusammengefasst, um die Fragestellung zu beantworten.

### 4.1 Literaturrecherche

#### 4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden Systematische Reviews und Metaanalysen mit einer konkreten Fragestellung, welche mit qualitativen oder quantitativen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Cannabinoiden bei der Behandlung von Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonien, Epilepsien, Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS, Glaukom-Erkrankungen, CED und des Reizdarmsyndroms beantwortet wird. Dabei werden nur randomisiert kontrollierte Studien (RCT) einbezogen, die Menschen untersuchen und deren primäres Ziel die Erforschung der Wirkung von Cannabis und Cannabisprodukten ist. Es werden ausschließlich Arbeiten auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen.

Ausschlusskriterien umfassen ein Fehlen der methodischen Dokumentation, beziehungsweise eine mangelhafte methodische Qualität der Übersichtsarbeiten. Zudem werden Arbeiten ausgeschlossen, deren Literaturanalyse nicht systematisch oder unzureichend dokumentiert ist. Studien an Tieren und Genetik-Studien werden ebenfalls ausgeschlossen, sowie Arbeiten,



die nicht erstrangig Cannabis und Cannabinoide erforschen.

#### 4.1.2 Datenbanken

Da die Ergebnisse zwischen den einzelnen Datenbanken differieren können, müssen mehrere Datenbanken durchsucht werden. Es werden die vier Datenbanken PubMed, Embase, Medline und PsycINFO durchsucht, was eine möglichst große Anzahl publizierter Studien garantieren soll. Dies ermöglicht es, die internationale Datenlage abzubilden. (vgl. Kelly und St Pierre-Hansen, 2008)

- *Medline* ist eine Datenbank für Biomedizin und Gesundheit der U.S. National Library of Medicine. Sie enthält mehr als 24 Millionen Verweise auf Zeitschriftenartikel in über 40 Sprachen, es wird ein Zeitraum von 1946 bis heute abgedeckt und die Datenbank wird ständig aktualisiert. Gegenüber PubMed zeichnet sich Medline durch eine umfangreichere Journal-Auswahl sowie die Verwendung von MeSH (Medical Subjects Headings)-Schlagworten aus. (vgl. U.S. National Library of Medicine, 2017c,b)
- *PubMed* ermöglicht mit mehr als 27 Millionen Referenzen einen Zugriff auf Medline. Dieses Archiv ist gratis und öffentlich zugänglich, es wird seit seiner Gründung im Jahr 1996 von der U.S. National Library of Medicine und dem National Center for Biotechnology Information (NCBI) betrieben. Zusätzlich zu Medline beinhaltet es Texte aus PubMedCentral, einer Datenbank mit Volltext-Artikeln, und aus dem Bookshelf des NCBI. (vgl. U.S. National Library of Medicine, 2017c)
- *Embase* ist eine Datenbank, die über 7000 Journals von 1947 bis heute im Bereich Biomedizin und Pharmakologie beinhaltet. Zusätzlich zu den auch in PubMed gelisteten Referenzen inkludiert Embase 1800 weitere Journals, außerdem konzentriert sich Embase auf den europäischen Raum. (vgl. Chapman, 2009)
- *PsycINFO* ist eine Datenbank der American Psychological Association und deckt mit über 2450 Titeln Journals, Bücher, Dissertationen und Fachberichte zu den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Psychiatrie und anderen verwandten Gebieten ab. (vgl. Chapman, 2009)

Zusätzlich zu diesen vier Datenbanken wird die Literaturrecherche durch eine manuelle Suche ergänzt. Diese beinhaltet die Durchsicht der Literaturverzeichnisse bereits verfügbarer Arbeiten.

### **4.1.3 Suchstrings und Dokumentation**

Aus der klinischen Frage ergeben sich Suchbegriffe. Diese orientieren sich an den MeSH-Schlagworten (Medical Subject Headings) der U.S. National Library of Medicine. MeSH gehören zu einem systematischen Wortschatz aus über 28000 Schlagworten und über 90000 Eingabebegriffen und Zusatzbegriffen, mit dem aufgrund seiner hierarchisch aufgebauten Struktur sehr spezifisch recherchiert werden kann. Dabei wird in 13 Abstufungen eine allgemeine Bezeichnung durch immer speziellere ergänzt, um die Suche einzugrenzen (U.S. National Library of Medicine, 2017a). Die Suchbegriffe werden daraufhin vorab getestet und gegebenenfalls den Anforderungen der einzelnen Datenbanken entsprechend adjustiert. Dokumentiert wird die Recherche in Rechercheprotokollen nach der PRISMA-Methode, die eine Checkliste mit 27 Punkten sowie ein Vier-Phasen-Flowchart umfasst (Moher et al., 2010; Moher, 2010). Die Flussdiagramme finden sich in Abbildung 4.1 und 4.2, die Rechercheprotokolle im Anhang (A.1,A.2).

### **4.1.4 Recherche**

#### **Globalrecherche**

Um eine möglichst große Anzahl Systematischer Reviews und Metaanalysen auf Deutsch und Englisch zu finden, wird zunächst eine breit gefächerte Basisrecherche durchgeführt, welche die Schlagworte „Cannabis“ und „Marijuana“ beinhaltet. Beide Begriffe werden in unterschiedlichen Schreibweisen angewandt. Diese Recherche bildet den Zeitraum bis August 2016 ab. Die vier durchsuchten Datenbanken liefern 469 Arbeiten, nach Filterung und Bereinigung von Dubletten bleiben 264.

#### **Aktualisierungsrecherche**

Die Update-Recherche legt die Suchstrings von Whiting et al. (2015) zugrunde. Dabei wurden systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisiert kontrollierte Einzelstudien gesucht. Die Arbeit von Whiting et al. (2015) ist von hoher methodischer Qualität und analysiert die Studienlage zur medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten bis 2014, wobei Wirksamkeit und Verträglichkeit berücksichtigt werden. Die Aktualisierungsrecherche schließt den Zeitraum bis Juli 2016 ein. Die Suche erzielt 417 Treffer.

## 4.2 Studienauswahl und Bewertung

### 4.2.1 Selektionsprozess

Nach Entfernen von Dubletten werden Titel und Abstracts der vorliegenden Arbeiten anhand der Einschlusskriterien überprüft. Publikationen, die diesen Prozess erfolgreich durchlaufen, werden im Volltext untersucht und eingeschlossen, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllen. Ausgeschlossene Studien werden dokumentiert, ebenso die Gründe für deren Ausschluss aus der Analyse. Tabelle 4.1 gibt eine Übersicht über die ausgeschlossenen Studien. Aus dem PRISMA-Diagramm (Abbildung 4.1 und 4.2), das die beiden Recherchen protokolliert, geht zusätzlich der Selektionsprozess hervor. Im Zuge der Globalrecherche werden die gefundenen Studien hinsichtlich der Fragestellung untersucht.

TABELLE 4.1: Übersicht der ausgeschlossenen Studien.

Referenz	Begründung
Yap et al. (2015)	keine RCT eingeschlossen
Mechoulam und Carlini (1978)	zu alt, unklare Methodik und Outcomes
Cunha et al. (1980)	zu alt, unklare Methodik und Outcomes
Ames und Cridland (1986)	Abstract und Volltext nicht verfügbar
Trumbly (1990)	Abstract und Volltext nicht verfügbar
Mesnager et al. (2004)	unklare Methodik und Outcomes
Chagas et al. (2014)	keine RCT
Zuardi et al. (2009)	keine RCT
Frankel et al. (1990)	keine RCT
Lotan et al. (2014)	keine RCT
Clifford (1983)	keine RCT, Volltext nicht verfügbar
Consroe et al. (1986)	keine RCT
Naftali et al. (2014)	keine systematische Übersichtsarbeit

Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die ausgeschlossenen Studien sowie eine Begründung für den Ausschluss aus der Analyse.

### 4.2.2 Bewertung der methodischen Qualität

Die einzelnen Bewertungen der Methodik und des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Systematischen Übersichtsarbeiten und RCT zu den verschiedenen Indikationen finden sich im Anhang.

Um **systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen** anhand ihrer methodischen Qualität zu bewerten, wird die ROBIS-Checkliste (Risk of Bias in Systematic Reviews) von Whiting et al. (2016) angewandt. Eine systematische Übersichtsarbeit soll eine klar definierte klinische Fragestellung anhand genau festgelegter Schritte abhandeln. Außerdem soll eine systematische Literaturrecherche mit vordefinierten Einschlusskriterien durchgeführt werden und alle gefundenen Studien sollen mittels standardisierter Instrumente

ABBILDUNG 4.1: Flow-Chart der Globalrecherche.

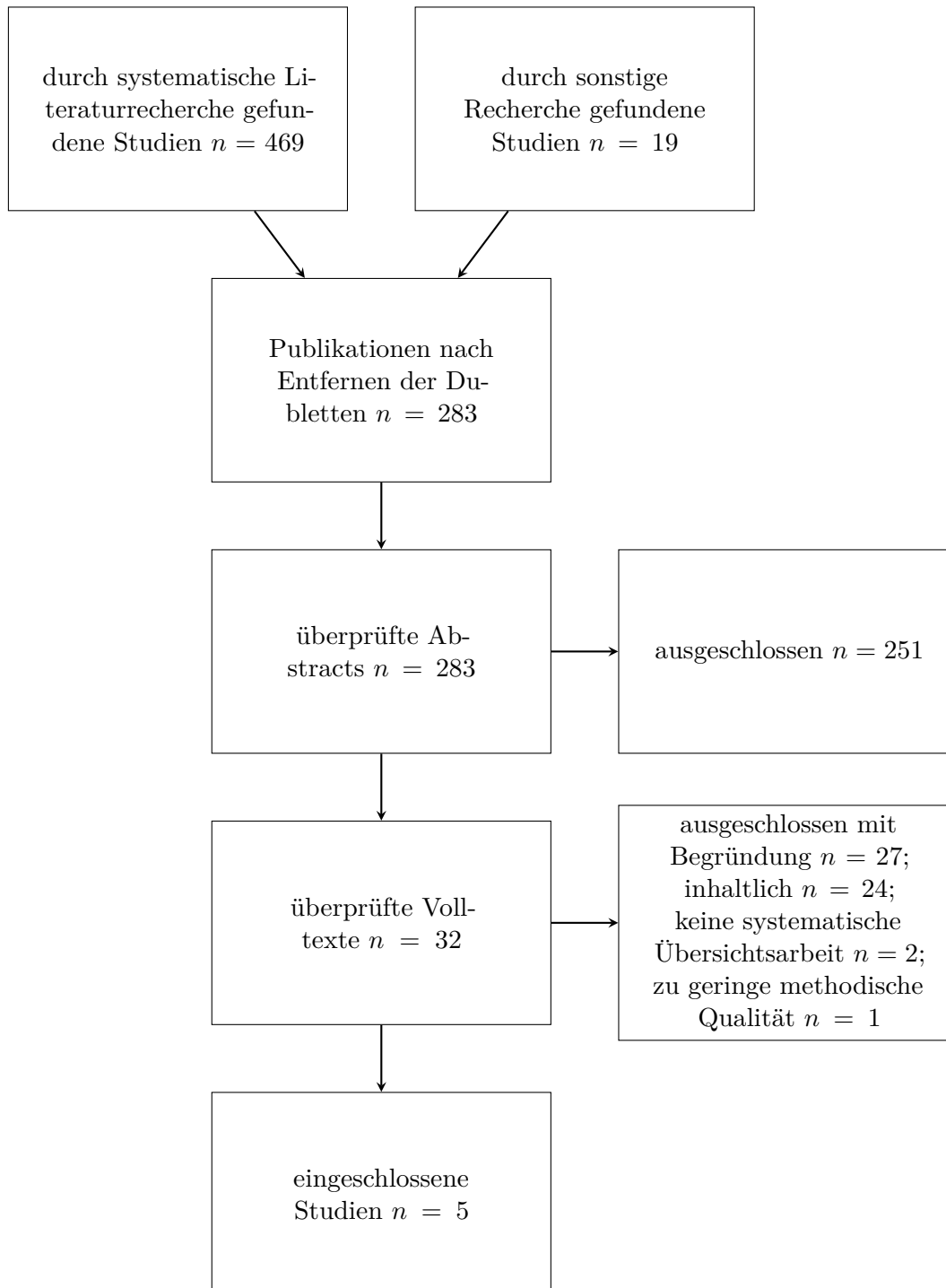
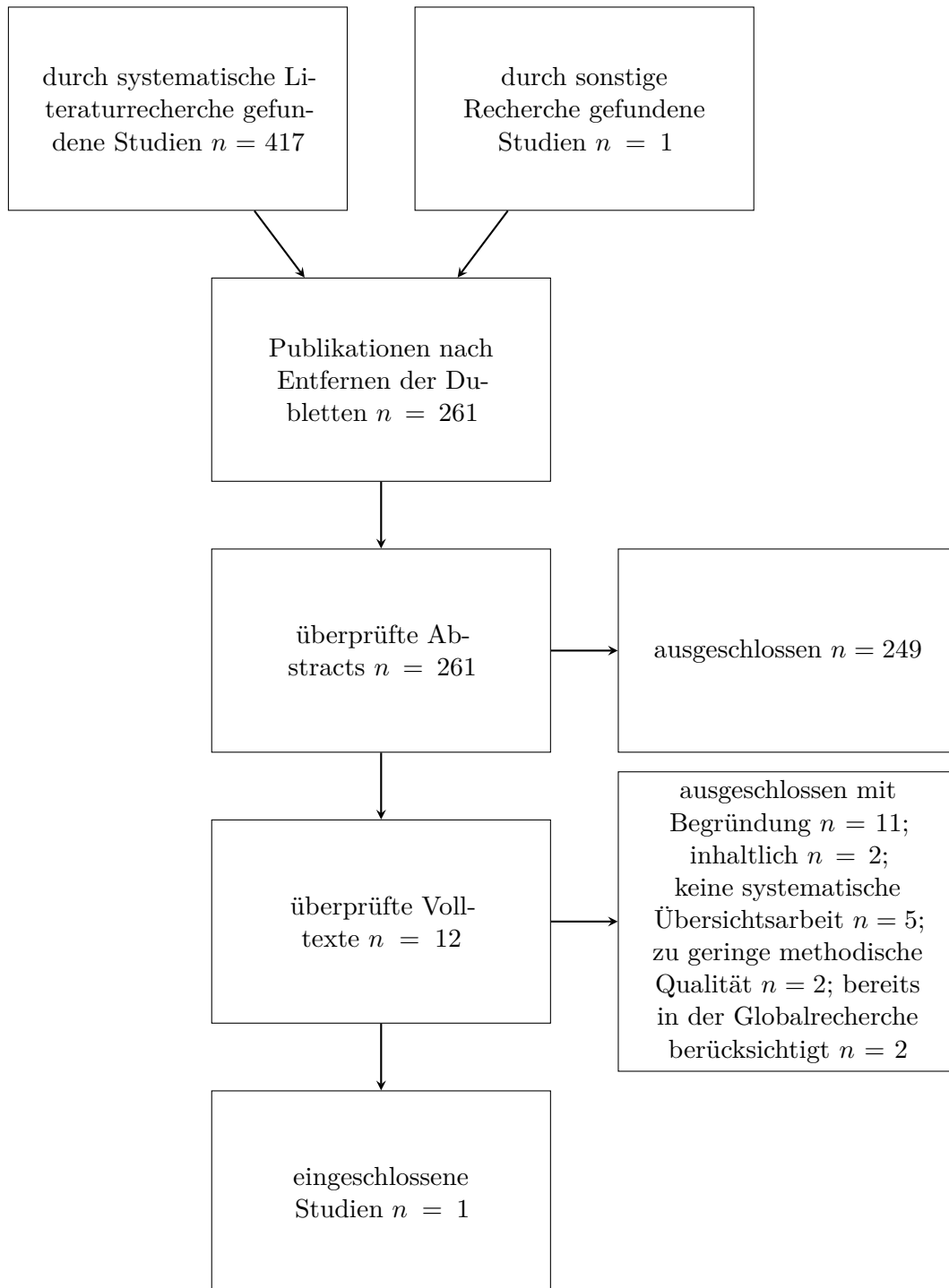


ABBILDUNG 4.2: Flow-Chart der Aktualisierungsrecherche.



bezüglich ihrer Qualität bewertet werden. Meta-Analysen enthalten zusätzlich eine statistische Aufarbeitung der Ergebnisse. (vgl. Montori et al., 2003; Whiting et al., 2016; Higgins und Green, 2011)

Das ROBIS-Tool dient der Einschätzung eines Risikos für Verzerrungen der jeweiligen Übersichtsarbeit, eine der wichtigsten Zielgruppen sind Autoren, die einen Überblick über verschiedene Reviews anfertigen wollen. Es basiert auf den Kriterien der Cochrane Collaboration (Higgins und Green, 2011). Das Bewertungsinstrument zielt vorrangig auf die vier Bereiche Diagnostik, Prognose, Ätiologie und Interventionen ab und ist demnach für die Bewertung von Reviews über die Wirksamkeit und Verträglichkeit geeignet.

Die Bewertung erfolgt anhand standardisierter Fragen in drei Schritten: Zunächst wird die Relevanz der Arbeit evaluiert, indem die Fragestellung anhand des PICO-Formats (Patienten, Interventionen, Kontrolle, Outcomes) mit der des Reviews abgeglichen wird. Im nächsten Schritt werden potentielle methodische Mängel identifiziert. Dazu werden vier Unterbereiche abgefragt: Eignungskriterien der Studien, Studienauswahl, Datenerhebung und Bewertung der eingeschlossenen Studien sowie Schlussfolgerungen. In der dritten Phase wird das Gesamtrisiko für Verzerrungen bewertet und als hoch, niedrig oder unklar angegeben. Die Fragen werden jeweils in fünf Abstufungen beantwortet. (vgl. Whiting et al., 2016)

Zusätzlich werden die systematischen Übersichtsarbeiten mit der SIGN-Checkliste für systematische Reviews und Metaanalysen bewertet (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017). In diesem aus zwei Schritten bestehenden Bewertungsverfahren wird zunächst die interne Validität geprüft. Abgefragt werden zuerst die Fragestellung der Übersichtsarbeit und die Suchstrategie. Dabei spielt die genaue Methode des Selektionsprozesses eine Rolle sowie deren exakte Dokumentation. Es wird geprüft, ob in der Übersichtsarbeit eingeschlossene Studien adäquat hinsichtlich ihrer Qualität bewertet werden und ob die wichtigsten Kriterien dargestellt sind. Zudem werden etwaige Interessenskonflikte abgefragt. Ziel dieses Bereichs ist es, mögliche systematische Fehler zu identifizieren, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Die einzelnen Fragen werden jeweils mit „Ja“ oder „Nein“, „keine Aussage möglich“ oder „nicht anwendbar“ beantwortet. In einem zweiten Schritt wird die Übersichtsarbeit dann gemäß ihrer methodischen Qualität als „qualitativ hochwertig“, „akzeptabel“ oder „minderwertig“ eingestuft. Ist eine Übersichtsarbeit qualitativ zu minderwertig, so wird sie ausgeschlossen. (vgl. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017)

Die gefundenen **Einzelstudien** werden mithilfe von SIGN-Checklisten für randomisiert kontrollierte Studien bewertet. Diese Checkliste besteht, wie die für systematische Übersichtsarbeiten, ebenfalls aus zwei Bereichen. Im ersten Schritt werden hier die Zielsetzung der Studie, eine adäquate Randomisierung, Verblindung, sowie eine Vergleichbarkeit der Gruppen abgeprüft. Abgefragt werden außerdem die Ergebnisvariablen, die Drop-Out-Rate,

die Auswertung der Ergebnisse und ob gegebenenfalls mehrere Zentren an der Studie beteiligt sind. Im zweiten Schritt finden sich Fragen zur allgemeinen Beurteilung der Studienqualität, anhand derer die Studie als „qualitativ hochwertig“, „akzeptabel“ oder „qualitativ minderwertig“ eingestuft wird. Ist die Studie nicht akzeptabel, so wird sie ausgeschlossen. (vgl. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017)

#### 4.2.3 Rating der Evidenz

Die Evidenz der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Einzelstudien wird mit Hilfe der „Levels of Evidence“ des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine evaluiert. Hierbei entspricht die höchste Evidenz Grad 1, die niedrigste Grad 5. Je geringer das Risiko für Verzerrungen ist, desto höher ist die Evidenz. Schließt eine Übersichtsarbeit nur RCT ein, so erhält sie Grad 1, eine einzelne RCT wird mit Grad 2 bewertet. Die Evidenzbewertung eines Reviews ist demnach abhängig von der Art der inkludierten Studien. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie mit niedrigerem Evidenzgrad mit drastischem Effekt mit einer höheren Evidenz einhergehen kann als eine Übersichtsarbeit, die die Studienlage unvollständig abbildet, auch wenn diese nur RCT behandelt. (vgl. Howick et al., 2011a,b)

#### 4.2.4 Evidenztabellen

Die Übersichtsarbeiten sowie die Einzelstudien werden in Evidenztabellen dargestellt, angelehnt an den Vorschlag des National Institute for Health and Care Excellence (National Institute for Health and Care Excellence, 2012). Innerhalb einer Indikation werden die Studien nach absteigender methodischer Qualität (beste zuerst) sortiert, methodisch gleichwertige Studien werden nach absteigendem Erscheinungsjahr (aktuellste zuerst) gelistet.

Für die *Übersichtsarbeiten* enthält diese Tabelle Informationen über die Art der Übersichtsarbeit, die inkludierten Studien und die Recherche. Dabei werden die durchsuchten Datenbanken festgehalten und der durch die jeweilige Recherche abgedeckte Zeitraum eingetragen. Ein- und Ausschlusskriterien der Übersichtsarbeit werden – soweit vorhanden – dokumentiert, wie beispielsweise „nur randomisiert-kontrollierte Studien“ (vgl. Whiting et al., 2015). Zudem sind Patienten mit Alter, Geschlecht und Diagnose dargestellt. Interventionen, Vergleichsgruppen, Ergebnisvariablen und Ergebnisse werden möglichst genau aufgezeichnet. Limitationen und sonstige Anmerkungen werden ebenfalls aufgeführt, sowie die Bewertung nach ROBIS und SIGN und der jeweilige Evidenzgrad.

Die *Einzelstudien* werden in einer ähnlichen Tabelle abgebildet. Neben Studienart und Anzahl der Patienten werden Evidenzgrad und SIGN-Bewertung, sowie die Dauer der Studie und ihrer einzelnen Phasen aufgelistet. Eingeschlossene Patienten werden möglichst genau

beschrieben und die Ausschlusskriterien dokumentiert. Zur Studienmedikation werden die Dosierung, die maximale Tagesdosis und gegebenenfalls das Einnahmeregime gezeigt. Ebenso wird die Vergleichsmedikation beschrieben. Primäre und sekundäre Endpunkte werden genannt und deren Ergebnisse mit möglichst genauen statistischen Werten berichtet. Die letzte Spalte beinhaltet Anmerkungen zur Qualität und Finanzierung der Studie.

### **4.3 Interpretation der Daten und Beantwortung der Fragestellung**

Zunächst werden die Ergebnisse aller inkludierten Studien berichtet. Dabei werden für jede Indikation die relevanten gefundenen systematischen Übersichtsarbeiten bezüglich ihrer Vorgehensweise untersucht. Daraufhin werden die eingeschlossenen Einzelstudien aus den systematischen Übersichtsarbeiten und aus anderen Recherchen detailliert beschrieben. Die Methodik der Studien wird geprüft und eingeordnet. Dabei werden das Studiendesign, die Stichprobengröße und die Studiendauer berücksichtigt. Potentielle Limitationen, die die Ergebnisse verzerren könnten, werden in einer kritischen Würdigung aufgezeigt. Die Beschreibung der Studien erfolgt im PICO-Format (Patienten, Interventionen, Kontrolle, Endpunkte). Erst werden die Eigenschaften der untersuchten Patienten dargestellt, daraufhin die Studien- und Vergleichsmedikation, gefolgt von den Ergebnissen. Die klinische Evidenz wird geprüft. Für jede Indikation wird eine kurze Zusammenfassung der Evidenz erstellt. Daraus werden Aussagen abgeleitet. Bei mangelhafter Qualität der Evidenz, Unvollständigkeit der Daten oder sich widersprechenden Ergebnissen können entweder nur vorsichtige oder keine Aussagen getroffen werden. In diesem Fall werden Forschungsdesiderate empfohlen.

### **4.4 Limitationen**

Aufgrund der Gefahr eines Bias bei anderen Studientypen als randomisiert-kontrollierten Studien werden nur RCT eingeschlossen. Daraus folgt, dass viele Arbeiten nicht berücksichtigt werden, die möglicherweise Ergebnisse liefern, die von den hier erarbeiteten abweichen. Beispiele für nicht inkludierte Studien sind Fallberichte, Statements und Positionspapiere. Außerdem können unpublizierte Studien durch Recherche der Datenbanken nicht gefunden werden. Zudem besteht die Möglichkeit, dass durch den Aufbau der Fragestellung und der Suchstrings bei der Literaturrecherche potentiell relevante Studien nicht gefunden werden. Eine weitere Limitation stellt die zeitliche Begrenzung dar. Die Datensuche umfasst einen definierten Zeitraum, sodass neuere Studien nicht mehr erfasst werden. Die vorliegende Arbeit erfasst somit Daten bis August 2016. Im Anschluss wird jedoch ein Überblick über



## *Kapitel 4 Methoden*

seit dem Recherchezeitraum neu erschienene, auch teilweise noch nicht publizierte Studien, gegeben.

# Kapitel 5

## Ergebnisse

In diesem Kapitel wird die Evidenz zu medizinischem Cannabis zu den in Kapitel 2 erläuterten Indikationen dargestellt. Der Hintergrund der Evidenz wird dargelegt und die Studien werden zusammengefasst. Jede eingeschlossene Einzelstudie wird bewertet und erfährt eine kritische Würdigung. Im Anschluss erfolgt eine Zusammenfassung der Evidenz zu jeder Indikation.

### 5.1 Morbus Parkinson

#### 5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Es werden zwei systematische Übersichtsarbeiten gefunden (Koppel et al., 2014; Andrzejewski et al., 2016). Zwar ist die Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) mit einem Evidenzgrad von 3, einer SIGN-Bewertung von akzeptabler Qualität und einem hohen Risiko für Verzerrungen besser bewertet als die von Andrzejewski et al. (2016), die einen Evidenzgrad von 4, eine niedrige Qualität nach SIGN und ein hohes Risiko für Verzerrungen nach ROBIS aufweist. Andrzejewski et al. (2016) schließen jedoch mehr Studien mit ein und die von Koppel et al. (2014) inkludierten Studien finden sich auch bei Andrzejewski et al. (2016). Daher wird an dieser Stelle ausschließlich die Arbeit von Andrzejewski et al. (2016) berücksichtigt. In dieser Übersichtsarbeit wollen die Autoren Cannabinoide anhand der wissenschaftlichen Literatur bezüglich der Behandlung von Bewegungsstörungen prüfen. Dabei werden  $n = 8$  Studien zu Morbus Parkinson eingeschlossen. Davon sind  $n = 4$  Studien RCT (Chagas et al., 2014; Sieradzan et al., 2001; Carroll et al., 2004; Mesnage et al., 2004), der Rest besteht aus  $n = 2$  Fallserien (Chagas et al., 2014; Frankel et al., 1990) und  $n = 2$  Open-Label-Studien (Zuardi et al., 2009; Lotan et al., 2014). Hier werden nur die RCT berücksichtigt. Mesnage et al. (2004) wird aufgrund methodischer Mängel anhand der SIGN-Bewertung ausgeschlossen.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass, weil viele der eingeschlossenen Studien qualitativ minderwertig und zu klein sind, mehr Studien notwendig sind, um klare Aussagen bezüglich des therapeutischen Potentials von Cannabinoiden bei Bewegungsstörungen machen zu können. Zusätzlich müsse man Langzeitstudien durchführen, um die Wirkung bei langsam fortschreitenden Erkrankungen wie Parkinson oder MS zu erforschen. Die Methodik der Übersichtsarbeit ist unklar, es werden keine genauen Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien gemacht. Zudem wird in der Übersichtsarbeit das Risiko für Verzerrungen der einzelnen Studien nicht bewertet.

### **5.1.2 Einzelstudien**

#### **Carroll et al. (2004)**

##### **Darstellung der Evidenz**

Diese Crossover-Studie hat den OCEBM-Evidenzgrad 2 und ist von akzeptabler methodischer Qualität nach SIGN. Die Publikation umfasst zwei Studien, eine Open-Label-Studie und eine RCT. Hier wird nur die RCT berücksichtigt.

Es soll die Wirkung von oralem Cannabis-Extrakt bezüglich der Schwere und Dauer Levodopa-induzierter Dyskinesien bei Morbus Parkinson untersucht werden. Es nehmen  $n = 19$  Patienten teil, davon  $n = 7$  Frauen und  $n = 12$  Männer, im Alter von 18 bis 78 Jahren. Die Patienten sind seit vier bis 32 Jahren an idiopathischem Morbus Parkinson erkrankt und leiden seit durchschnittlich 4,5 Jahren an Dyskinesien. Eingeschlossen werden nur Patienten, die Levodopa-induzierte Dyskinesien berichten. Dies wird anhand der UPDRS, Frage 32 – 34 gemessen ( $\geq 2$  von 12). Zudem muss die Standardmedikation seit mindestens einem Monat stabil sein. Die Studie findet an einem Forschungszentrum in England statt und dauert zehn Wochen. Davon sind vier Wochen Behandlungs- und gleichzeitig Titrationsphase, gefolgt von zwei Wochen Auswaschphase, an die sich wiederum eine vierwöchige Behandlungsphase anschließt. Nach Randomisierung werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt,  $n = 10$  Patienten erhalten zunächst die Studienmedikation und  $n = 9$  Patienten zunächst Placebo-Medikamente.

Die Studienmedikation umfasst Cannador-Kapseln mit 2,5 mg THC und 5 mg CBD pro Kapsel. Zweimal täglich findet eine Einnahme statt, die Maximaldosis beträgt  $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$  THC pro Tag. Andere Medikamente dürfen weiterhin eingenommen werden, die Parkinson-Medikation soll auf einem stabilen Niveau gehalten werden. Die Maximaldosis soll während der Titrationsphase mindestens vier Tage vor Beendigung der Phase erreicht, beziehungsweise im Falle von Nebenwirkungen die höchste tolerierte Dosis gegeben werden.

Der primäre Endpunkt ist eine Veränderung in der UPDRS (Teil IV, Punkt 32 – 34).

## Kapitel 5 Ergebnisse

Sekundäre Endpunkte sind die Patientenbewertung der Dyskinesien anhand der ADL-Skala und Fragebögen, außerdem eine Veränderung in der Bain-Dyskinesie-Skala, der Rush-Dyskinesie-Skala und eines klinischen Tests. Dieser Test besteht in einer Zeichen-Aufgabe, mit der die Amplitude und Dauer der Dyskinesien quantifiziert werden können. Zudem wird die Dauer der Dyskinesien in ON-OFF-Tagebüchern festgehalten und die Lebensqualität mittels PDQ-39, der McGill-Schmerzskala und einer VAS für Schmerz bewertet. Der komplette UPDRS-Score wird erst im OFF- und dann im ON-Stadium bestimmt.

Es gibt insgesamt drei Begutachtungen, eine zu Studienbeginn und jeweils eine am Ende der beiden Behandlungsphasen. Die Patienten müssen an diesen drei Tagen nüchtern sein und dürfen seit 21 Uhr des Vortages keine Parkinson-Medikamente eingenommen haben. Morgens wird die Studienmedikation eingenommen. Dies definiert das OFF-Stadium und es wird ein UPDRS-Score erhoben. Daraufhin bekommen die Patienten eine „Levodopa-Challenge“, die sich aus einer „normalen“ Levodopa-Dosis und einem Dopaminagonisten zusammensetzt. Vier Stunden lang werden alle 30 Minuten Videoaufnahmen gedreht, die von einem Arzt bewertet werden. Es werden der Dyskinesie-Typ (Chorea oder Dystonie) und der Rush- und Bain-Score ermittelt. Zum Zeitpunkt der schlimmsten Dyskinesie sollen die Patienten den Zeichen-Test durchführen. Daraufhin wird im subjektiv besten ON-Stadium der UPDRS-Score bestimmt. Bei der letzten der drei Begutachtungen werden Blutproben zur THC-Spiegelbestimmung gewonnen. Um UAW zu detektieren, werden die Patienten alle drei Tage telefonisch kontaktiert. Nur  $n = 17$  Patienten beenden die Studie und werden analysiert. Die Zieldosis erreichen 65 % der Patienten nicht, die mittlere Dosis beträgt  $0,146 \text{ mg kg}^{-1}$ .

Für das primäre Outcome zeigt sich im Mittelwert der UPDRS-Scores aus ON- und OFF-Phasen eine nicht signifikante Verschlechterung um  $+0,52$  ( $p = 0,09$ ). Für keines der sekundären Outcomes kann eine Verbesserung der Dyskinesien durch die Intervention beobachtet werden. Die Tagebücher, von denen lediglich  $n = 12$  ausgewertet werden, zeigen, dass sich die Patienten weder besser fühlen ( $95\% - KI [-1,5; 0,2]$ ;  $p = 0,14$ ), noch, dass sie die Cannador-Behandlung als hilfreich erachten ( $95\% - KI [-0,3; 0,8]$ ;  $p = 0,17$ ). Die ADL-Fragebögen ( $95\% - KI [-9,3; 7,1]$ ;  $p = 0,78$ ) und der PDQ-39 ( $95\% - KI [-6,1; 4,8]$ ;  $p = 0,8$ ) ergeben ebenfalls keinen Effekt. Auch die Rush-Skala zeigt keine signifikanten Veränderungen ( $95\% - KI [-5,5; 2,5]$ ;  $p = 0,44$ ), sowie die Bain-Skala ( $95\% - KI [-11,9; 10,6]$ ;  $p = 0,90$ ) und die Mc-Gill-Schmerzskala ( $95\% - KI [-6,1; 2,6]$ ;  $p = 0,4$ ). Die VAS für Schlaf ( $95\% - KI [-0,6; 1,4]$ ;  $p = 0,42$ ) und der gesamt-UPDRS (ON:  $95\% - KI [-2,7; 7,5]$ ;  $p = 0,34$ ; OFF:  $95\% - KI [-3,7; 6,8]$ ;  $p = 0,53$ ) ergeben auch kein signifikantes Ergebnis. Die Patienten berichten eine leichte Tendenz der Verbesserung bei Tremor und Schlaf, die nicht signifikant ist.

Schwerwiegende UAW werden nicht beobachtet, in der Interventionsgruppe treten mehr leichte UAW auf ( $n = 37$ ) als unter Placebo ( $n = 15$ ). Die häufigste UAW ist Schläfrigkeit

( $n = 9$  unter Cannador;  $n = 6$  unter Placebo). Alle UAW sind dosisabhängig.

### **Kritische Würdigung**

Die Autoren können keine Wirksamkeit von Cannador bei Dyskinesien im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung feststellen. Die Zieldosis von  $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$  THC pro Tag wird nur von 35 % der Patienten erreicht und die Serumspiegel schwanken stark. Laut Autoren ist das Studienmedikament schwer zu dosieren. Einige der Ergebnisse basieren auf der subjektiven Einschätzung der Patienten. Zudem wird die genaue Dosis der Levodopa-Gabe nicht berichtet. Die Autoren kritisieren eine mangelnde Überprüfbarkeit der UPDRS. Sie nehmen zudem an, die potentiell neuroprotektive Wirkung von Cannabinoiden sei noch nicht hinreichend verstanden.

### **Sieradzan et al. (2001)**

#### **Darstellung der Evidenz**

Die Crossover-Studie hat einen Evidenzgrad von 2 und ist nach SIGN von niedriger Qualität. Es werden  $n = 9$  Patienten, davon  $n = 5$  Frauen und  $n = 4$  Männer, im Alter zwischen 49 und 69 Jahren, mit idiopathischem Morbus Parkinson untersucht. Die Patienten haben Levodopa-induzierte Dyskinesien zu 20 bis 50 % der Tageszeit. In dieser Publikation wird zusätzlich ein Tierversuch zur GABA-Wiederaufnahme behandelt, dieser wird hier nicht berichtet.

Die Dauer der Studie beträgt zwei Wochen Auswaschphase, eingfasst von zwei Behandlungstagen. Die Patienten werden randomisiert, eine Gruppe erhält zuerst die Studienmedikation, die andere zuerst Placebo-Kapseln gleicher Farbe und gleichen Geschmacks. Die Studienmedikation besteht aus Nabilon-Kapseln, die Dosis beträgt  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  Nabilon, gerundet auf das nächste Gramm und aufgeteilt in zwei Dosen. Vor jedem der beiden Behandlungstage sollen die Patienten ab 21 Uhr des Vortages keine Parkinson-Medikamente mehr einnehmen. Dies ergibt einen Zeitraum von 12 Stunden vor der „Levodopa-Challenge“ um 9 Uhr, der als OFF-Stadium definiert wird. Zu Beginn dieses OFF-Stadiums nehmen die Patienten die erste Nabilon-Dosis ein, eine Stunde vor Levodopa-Gabe dann die zweite Dosis Nabilon. Um 9 Uhr des Behandlungstages erhalten die Patienten dann 200 mg Levodopa. Ab dem Zeitpunkt der zweiten Nabilon-Gabe werden Untersuchungen durchgeführt.

Der primäre Endpunkt erfasst die Behinderung durch Bewegungsstörungen, gemessen an der Rush-Dyskinesie-Skala. Dazu werden im OFF-Stadium und alle 20 Minuten ab der Levodopa-Gabe in der ON-Phase Videoaufnahmen gedreht und post hoc ausgewertet. Sekundäre Endpunkte umfassen die Behinderung durch die Parkinson-Erkrankung anhand

## Kapitel 5 Ergebnisse

der modifizierten Webster-Skala, das subjektiv beste Stadium in der ON-Phase, die Latenz bis zu dessen Beginn, die Dauer der ON-Phase und der Dyskinesie-Anteil an der ON-Phase. Zudem werden der Blutdruck im Stehen und im Liegen ermittelt und UAW dokumentiert. Nur die Daten der Patienten, die die Studie abschließen, werden ausgewertet ( $n = 7$ ).

Für das primäre Outcome ergibt sich eine signifikante Verbesserung der Bewegungsstörungen ( $p < 0,05$ ). Unter Nabilon liegt der mediane Score bei 17, unter Placebo bei 22. Bei den sekundären Endpunkten zeigt sich für den Webster-Score zur Parkinson-Symptomatik kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ), er liegt für Nabilon bei 22, für Placebo bei 20. Auch die besten ON-Stadien unterscheiden sich nicht signifikant (medianer Score für Nabilon: 11; Placebo: 10), ebenso verhält es sich mit den Latenzzeiten bis zum Beginn des besten ON-Stadiums (Nabilon:  $20,7 \pm 2,5$  Minuten; Placebo:  $18,3 \pm 0,7$  Minuten;  $p > 0,05$ ). Auch die Dauer der ON-Phase (Nabilon:  $169,6 \pm 24,1$  Minuten; Placebo:  $156,7 \pm 16,2$  Minuten) und der prozentuale Anteil von Dyskinesien an der ON-Phase (Nabilon:  $98,2 \% \pm 0,1 \%$ ; Placebo:  $96,1 \% \pm 1,7 \%$ ) unterscheiden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Die Blutdruck-Untersuchung ergibt bei allen Patienten einen systolischen Abfall im OFF- und besten ON-Stadium, es zeigt sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Intervention und Placebo. Aufgrund der UAW Schwindel und posturaler Hypotension brechen zwei Patienten die Studie vorzeitig ab.  $n = 5$  Patienten berichten als mild wahrgenommene Sedierung, Hyperakusis, visuelle Halluzinationen, Schwindel, veränderte Wahrnehmung und Orientierungsschwierigkeiten.

### Kritische Würdigung

Die Ergebnisse der Studie deuten auf einen Effekt von Nabilon bei Levodopa-induzierten Dyskinesien hin, auf die Parkinsonsymptomatik selbst hingegen zeigt sich keine Wirkung. Diese Studie weist allerdings einige Limitationen auf. Randomisierung, Verblindung und Zuweisung zu den Gruppen sind nicht klar dargestellt. Die beiden Gruppen sind nicht genau beschrieben, die Patientenzahlen unklar. Es werden keine exakten  $p$  – Werte angegeben. Nur die Daten von  $n = 7$  Patienten werden analysiert, es wird demnach eine sehr kleine Stichprobe gewählt, außerdem finden nur zwei Behandlungen statt, es können also keinerlei Aussagen über einen längeren Zeitraum getroffen werden.

### Chagas et al. (2014)

#### Darstellung der Evidenz

Die RCT ist mit dem Evidenzgrad 3 bewertet und hat gemäß SIGN eine niedrige methodische Qualität. Es werden  $n = 21$  Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, davon

$n = 6$  Frauen und  $n = 15$  Männer, die älter als 45 Jahre sind, behandelt. Die Patienten nehmen seit mindestens einem Monat eine stabile Dosis ihrer Parkinson-Medikation ein und erzielen auf der Hoehn & Yahr-Skala einen Wert zwischen eins und drei. Ausgeschlossen werden Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten, atypischem Parkinsonoid und vorherigem Cannabis-Konsum.

Die Patienten werden nach einer einwöchigen Untersuchungsphase randomisiert und in drei verschiedene Gruppen mit jeweils  $n = 7$  Patienten aufgeteilt. Eine Gruppe erhält in Kapselform 75 mg CBD pro Tag, die andere 300 mg CBD pro Tag und die dritte Placebo. Die Placebo-Kapseln sind identisch im Aussehen und enthalten ausschließlich Maisöl. Die Einnahme erfolgt zur Nacht. Die Studiendauer beträgt insgesamt sieben Wochen, auf eine Baseline-Woche folgen sechs Behandlungswochen. In der letzten Woche werden die Patienten erneut untersucht.

Outcomes umfassen eine Veränderung in der Parkinson-Symptomatik anhand der UPDRS, der Funktionalität und des Wohlbefindens anhand des PDQ-39-Fragebogens (ADL, Mobilität, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen) und die Dokumentation von UAW anhand des UKU-Fragebogens. Zusätzlich werden Brain Derived Neurotrophic Factor-Spiegel (BDNF) gemessen und eine H1-Magnetresonanztomographie (H1-MRS) durchgeführt.

Im UPDRS findet sich keine signifikante Verbesserung der Symptomatik, sowohl für den gesamt-UPDRS in der ON-Phase (75 mg CBD: 3,0; 300 mg CBD: 6,57; Placebo: 3,83;  $p = 0,544$ ), als auch für die einzelnen Unterpunkte (Teil I:  $p = 0,493$ ; Teil II:  $p = 0,146$ ; Teil III:  $p = 0,675$ ; Teil IV:  $p = 0,538$ ). Beim PDQ-39 hingegen zeigen sich zwischen der Baseline- und der finalen Untersuchung signifikante Ergebnisse für den gesamt-PDQ-39 ( $p = 0,034$ ) und die Unterpunkte ADL ( $p = 0,022$ ) und Stigma ( $p = 0,038$ ). Die anderen Unterpunkte weisen keine signifikante Veränderung auf (Mobilität:  $p = 0,106$ ; Emotionales Wohlbefinden:  $p = 0,060$ ; Soziale Unterstützung:  $p = 0,694$ ; Kognition:  $p = 0,332$ ; Kommunikation:  $p = 0,531$  und körperliches Unwohlsein:  $p = 0,292$ ). Dabei findet sich ein Unterschied zwischen 300 mg CBD und Placebo im Gesamt-PDQ-39 ( $p = 0,05$ ), sowie bei ADL und Stigma zwischen 300 mg CBD und Placebo ( $p = 0,02$ ) und zwischen 300 und 75 mg CBD ( $p = 0,04$ ). Die Serumspiegel von BDNF verändern sich nicht signifikant ( $p = 0,855$ ), auch die H1-MRS (rechts:  $p = 0,875$ ; links:  $p = 0,183$ ) und der UKU erbringen kein signifikantes Ergebnis.

### **Kritische Würdigung**

Für den PDQ-39-Fragebogen ergeben sich signifikante Veränderungen der Lebensqualität unter 300 mg CBD. Dies könnte jedoch stark von der subjektiven Meinung der Patienten verzerrt worden sein. Die motorischen Symptome betreffend kann kein Effekt von CBD

nachgewiesen werden. Die Randomisierung findet anhand von Alter, Geschlecht, UPDRS und Erkrankungsalter statt, was die Studienqualität herabsetzt. Stichprobengröße und Studiendauer sind gering. Die Autoren der Studie merken an, leichte psychiatrische Störungen könnten übersehen worden sein und damit den Unterpunkt emotionales Wohlbefinden im PDQ-39 verzerrt haben.

### **5.1.3 Zusammenfassung der Evidenz**

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und drei Einzelstudien eingeschlossen (Andrzejewski et al., 2016; Carroll et al., 2004; Sieradzan et al., 2001; Chagas et al., 2014). Patienten unterschiedlichen Alters mit Morbus Parkinson werden mit oralem CBE (Cannador), THC (Nabilon) oder CBD, verglichen mit Placebo, behandelt.

Carroll et al. (2004) behandeln  $n = 19$  Patienten mit oralem CBE, bestehend aus 2,5 mg THC und 1,25 mg CBD (maximal  $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$  THC täglich) für vier Wochen und finden hinsichtlich der Levodopa-induzierten Bewegungsstörungen keine signifikanten Effekte. Sieradzan et al. (2001) verabreichen  $n = 9$  Patienten für jeweils einen Tag ein orales synthetisches THC-Derivat ( $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  THC) und können eine Verbesserung der Levodopa-induzierten Dyskinesien nachweisen. Chagas et al. (2014) können bei  $n = 21$  Patienten, die 75 mg orales CBD oder 300 mg CBD täglich für sechs Wochen erhalten, bezüglich der Parkinson-Symptomatik für einige Komponenten des PDQ-39 bei 300 mg CBD eine signifikante Verbesserung zeigen. UAW werden in allen drei Studien als mild bis moderat eingestuft.

## **5.2 Chorea Huntington**

### **5.2.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Es werden zwei systematische Übersichtsarbeiten gefunden (Koppel et al., 2014; Andrzejewski et al., 2016). Auch hier wird, wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben, die schlechtere Arbeit Andrzejewski et al. (2016) berücksichtigt, da sie zusätzlich zu sich mit Koppel et al. (2014) überschneidenden Studien eine aktuellere Studie einschließt (López-Sendón Moreno et al., 2016). Die Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) wird daher für diese Indikation ausgeschlossen. Andrzejewski et al. (2016) schließen  $n = 3$  Studien ein.



### 5.2.2 Einzelstudien

#### Curtis et al. (2009)

##### Darstellung der Evidenz

In dieser Crossover-RCT mit dem Evidenzgrad 2 und einer akzeptablen methodischen Qualität werden  $n = 44$  Patienten untersucht, darunter  $n = 22$  Frauen und  $n = 22$  Männer, im Alter von über 18 Jahren, die an Chorea Huntington erkrankt sind. Ausgeschlossen werden Patienten mit Allergien gegen die Studienmedikation, internistischen Vorerkrankungen wie Leber- und Herzerkrankungen, sowie psychotischen Episoden in der Vorgeschichte. Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit werden ebenso ausgeschlossen. Die Studie dauert 15 Wochen, die zwei Behandlungsperioden mit jeweils fünf Wochen und eine dazwischenliegende Auswaschphase umfassen.

Nach Randomisierung in zwei Gruppen erhält die erste Gruppe ( $n = 22$ ) zuerst die Interventionsmedikation, die zweite Gruppe ( $n = 22$ ) zuerst Placebo. Die Studienmedikation besteht aus 1 oder 2 mg Nabilon pro Tag in Kapselform. Die Medikation wird mit  $250 \mu\text{g}$  Nabilon abends begonnen, alle vier Tage erhalten die Patienten  $250 \mu\text{g}$  mehr, aufgeteilt in zwei Dosen täglich. In den letzten zehn Tagen der jeweiligen Behandlungsphase nehmen die Patienten dann täglich entweder insgesamt 1 mg (morgens und abends je  $500 \mu\text{g}$ ) oder 2 mg (morgens und abends je  $1000 \mu\text{g}$ ) ein. Am Ende der Phase wird die Medikation wieder ausgeschlichen. Andere Medikamente dürfen die Patienten unverändert in einer stabilen Dosis einnehmen. Alle fünf Wochen werden die Patienten untersucht.

Als primäres Outcome wird der Motorik-Teil der UHDRS (mUHDRS) gewählt. Sekundäre Endpunkte sind eine Veränderung im Chorea-Teil des mUHDRS, Veränderungen im cUHDRS und bUHDRS. Der cUHDRS wird mittels Wortfluss-Test, Symbol Digit Modality Test (SDMT) und Stroop-Interferenztest ermittelt. Außerdem wird der NPI herangezogen. Um UAW zu erfragen, werden die Patienten einmal pro Woche angerufen. Nur die Daten der Patienten, die die Studie vollständig abschließen, werden untersucht.

Für den primären Endpunkt kann keine signifikante Veränderung beschrieben werden ( $95\% - KI [-1, 8; 3, 52]; p = 0, 5$ ). Auch beim cUHDRS zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $95\% - KI [-3, 41; 10, 55]; p = 0, 3$ ), ebenso beim bUHDRS ( $95\% - KI [-0, 11; 8, 13]; p = 0, 06$ ). Beim NPI zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Placebo ( $95\% - KI [0, 2; 12, 66]; p = 0, 04$ ). Auch im Chorea-Teil ist eine signifikante Verbesserung zu erkennen ( $95\% - KI [0, 44; 2, 92]; p = 0, 009$ ).

Zwischen 1 und 2 mg Nabilon findet sich kein Unterschied. UAW wie Müdigkeit und Vergesslichkeit treten gleichermaßen in der Interventions- und Kontrollgruppe auf. Davon sind  $n = 3$  Ereignisse schwerwiegenden UAW zuzuordnen. Ein Patient, der zusätzlich zu

Nabilon Temazepam einnimmt, scheidet aufgrund von Müdigkeit aus der Studie aus, ein anderer Patient aufgrund eines Asthmaanfalls und ein dritter erleidet einen Krampfanfall. Die beiden letztgenannten Patienten nehmen zum Zeitpunkt des Ereignisses Placebo-Kapseln ein.

### **Kritische Würdigung**

Für die Gesamt-Motorik zeigt sich kein signifikantes Ergebnis, im NPI sowie Unterpunkten des UHDRS sind hingegen Effekte zu beobachten. Die Autoren geben aber zu bedenken, dass eine größere Stichprobe ( $n = 125$  pro Arm) vonnöten sei, um reliable Aussagen zum NPI treffen zu können.

### **López-Sendón Moreno et al. (2016)**

#### **Darstellung der Evidenz**

Die Crossover-Studie hat den Evidenzgrad 2 und ist von niedriger methodischer Qualität.  $n = 26$  Patienten, nach Drop-Out eines Patienten vor Interventionsbeginn  $n = 25$ , die älter als 18 Jahre sind, werden über einen Zeitraum von 36 Wochen untersucht,  $n = 14$  davon sind männlich und  $n = 11$  weiblich. Die Patienten sollen seit sechs Wochen ihre übrige Medikation unverändert einnehmen, einen UHDRS zwischen fünf und 50 haben, im MMSE-Test einen Punktwert über 25 erreichen und weder an einer Depression noch an einer Psychose erkrankt sein. Ausschlusskriterien umfassen schwangere und stillende Frauen, Suizidalität, Erkrankungen der Mundhöhle und sonstige Kontraindikationen zur Einnahme der Studienmedikation sowie ein momentaner Cannabis-Gebrauch. Die Patienten werden randomisiert und in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe ( $n = 12$ ) erhält zunächst die Studienmedikation und danach Placebo, mit der anderen Gruppe ( $n = 13$ ) wird in umgekehrter Weise verfahren.

Als Studienmedikation wird Sativex, ein oromukosales Spray, verabreicht. Dieses Spray besteht aus 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Anwendung. Die maximale Anzahl der Anwendungen beträgt 12 pro Tag. Die Placebo-Medikation ist identisch verpackt wie die Studienmedikation.

Der 36-wöchige Studienzeitraum beginnt mit einer vierwöchigen Baseline-Periode, gefolgt von 12 Wochen pro Interventionsphase, zwischen denen eine vierwöchige Auswaschphase liegt. Darauf folgen weitere vier Wochen Endphase. Insgesamt finden sechs Untersuchungen statt, eine zu Beginn der Baseline-Phase, dann je eine zwischen den einzelnen Phasen und zum Schluss eine am Ende der Studie. In jeder Interventionsphase ist eine Titrationsphase inkludiert. Jede Untersuchung setzt sich aus Blut- und Urinalysen und einer Elektro-

kardiogramm (EKG)-Untersuchung zusammen, zusätzlich werden bei manchen Patienten nach jeder Behandlungsphase Liquor und Hautbiopsien entnommen.

Als primären Endpunkt wird die *Abwesenheit* schwerer UAW über acht Monate und die *fehlende Verschlechterung* von Chorea-Huntington-Symptomen gewählt. Dies wird anhand von UHDRS-Scores gemessen. Dabei wird eine Verschlechterung im mUHDRS und im cUHDRS ab drei Punkten als relevant eingestuft, im fUHDRS ab zwei Punkten. Psychiatrische Veränderungen werden anhand der HADS, des NPI und des bUHDRS eingestuft. Sekundäre Outcomes beinhalten eine *Verbesserung* der Chorea-Huntington-Symptomatik, gemessen an den selben Parametern. Zusätzlich werden einige Biomarker im Serum (miR-34b-Spiegel) und im Liquor (Protein- und BDNF-Konzentrationen, Monoamin- und Cannabinodspiegel) bestimmt, die Empfindlichkeit von Hautfibroblasten gegenüber Toxinen gemessen und die Genexpression von Komponenten des Endocannabinoidsystems in peripheren Lymphozyten untersucht. Diese Messungen sollen dazu dienen, Effekte auch auf molekularer Basis zu detektieren.

Bei einem Patienten werden zwei schwerwiegende UAW beobachtet, die laut Autoren aber nicht mit der Sativex-Behandlung in Verbindung zu bringen sind (eine mikrozytäre Anämie aufgrund der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika und eine Schwangerschaft). In der Interventionsgruppe zeigen sich mehr Aufmerksamkeitsstörungen ( $p = 0,045$ ) und Schwindel ( $p = 0,045$ ). Andere UAW wie Ängstlichkeit und Schlafstörungen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Für die UHDRS-Skalen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, sowohl für den mUHDRS ( $p = 0,286$ ), den cUHDRS ( $p = 0,824$ ), den bUHDRS ( $p = 1,0$ ), als auch den fUHDRS ( $p = 0,581$ ). Ein leichter Trend, der gegen Sativex spricht, zeichnet sich ab, ist jedoch nicht signifikant. Beim NPI ( $p = 0,134$ ) und bei der HADS ( $p = 0,405$ ) lässt sich auch kein signifikanter Unterschied nachweisen. Die Analyse der Biomarker ergibt ebenfalls kein signifikantes Ergebnis, mit Ausnahme einer erhöhten Genexpression des CB2-Rezeptors in peripheren Lymphozyten unter Sativex ( $p < 0,005$ ).

### Kritische Würdigung

Es zeigt sich weder eine Verschlechterung, noch eine Verbesserung der Chorea-Huntington-Symptomatik unter Sativex. Außerdem finden sich keine schwerwiegenden UAW. Daraus folgern die Autoren, Sativex sei gut verträglich. Dies sollte jedoch vor dem Hintergrund einer gleichzeitig nicht nachgewiesenen Wirksamkeit kritisch gesehen werden. Die Autoren bewerten die Abwesenheit neuropsychiatrischer Veränderungen als vorteilhaft, dies ist allerdings mit Vorsicht zu beurteilen, da psychiatrische Erkrankungen ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme der Studie darstellen und das Ergebnis dadurch verzerrt sein könnte. Nur die Daten von  $n = 24$  Patienten werden analysiert. In der Eingangsuntersuchung

zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor Interventionsbeginn, die Gruppen differieren in Augenbewegungen ( $p = 0,013$ ), gesamt-UHDRS ( $p = 0,004$ ) und Stroop-Interferenz-Test ( $p = 0,045$ ). Es findet sich zudem ein Widerspruch zwischen den Daten im Text ( $p = 0,013$ ) und denen im Online-Anhang ( $p = 0,015$ ) zum Unterschied zwischen Augenbewegungen in der Sativex- und Placebogruppe. Im Text ist kein Test beschrieben, der Carry-over- und Periodeneffekte ausschließt. Die vermehrte CB1-Expression werten die Autoren als Hinweis auf zellprotektive und antiinflammatorische Effekte von Sativex. Die Autoren merken an, möglicherweise seien die Patienten schon in zu späten Krankheitsstadien, um von der Behandlung profitieren zu können und schlagen außerdem für künftige Studien einen längeren Zeitraum vor.

### Consroe et al. (1991)

#### Darstellung der Evidenz

Diese Crossover-Studie hat einen Evidenzgrad von 2 und eine niedrige Qualität nach SIGN. Es werden  $n = 18$  Patienten eingeschlossen, davon werden  $n = 8$  Männer und  $n = 7$  Frauen analysiert. Die Patienten sind an Chorea Huntington mit einem milden bis moderaten Verlauf erkrankt und zwischen 17 und 66 Jahre alt. Sie dürfen seit mindestens zwei Wochen keine Neuroleptika mehr einnehmen. Ausgeschlossen werden Patienten mit Leber-, Lungen- und Nierenerkrankungen, kardiovaskulären und endokrinologischen Erkrankungen sowie schwangere Frauen und Frauen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.

Die Patienten werden im Anschluss an die Randomisierung in zwei Gruppen aufgeteilt,  $n = 6$  Patienten werden zuerst mit der aktiven Studienmedikation behandelt,  $n = 9$  Patienten erhalten zunächst die Placebo-Medikation. Die Studie dauert 15 Wochen. Das Studiendesign besteht aus einer Baseline-Woche, zwei Behandlungsphasen von jeweils sechswöchiger Dauer, getrennt durch eine einwöchige Auswaschphase, und einer Schlussphase von einer Woche.

Behandelt werden die Patienten mit CBD-Kapseln, die sie auf leeren Magen mit Wasser einnehmen sollen. Die Dosis beträgt  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  CBD pro Tag, aufgeteilt in vier Kapseln à  $2,5 \text{ mg}$  CBD. Es werden morgens und abends jeweils zwei Kapseln verabreicht. Die Kontrolle erfolgt mittels identisch aussehender Placebo-Kapseln, die Sesamöl enthalten. Wöchentlich werden Untersuchungen durchgeführt, viermal im Verlauf der Studie werden Laborwerte (Differentialblutbild, Prolaktin, Urinanalyse, CBD-Plasmaspiegel) gemessen und Videoaufnahmen gedreht.

Primäre Endpunkte sind die therapeutische Wirksamkeit von CBD, gemessen an Veränderungen im Marsden & Quinn-Score, und die Sicherheit, die anhand des Cannabis Side Effect Inventory und verschiedener klinischer Untersuchungen sowie Labortests bewertet wird. Sekundäre Endpunkte umfassen Ergebnisse aus dem Shoulson & Fahn-Disability

Score und der Hopkins-Symptom-Checkliste. Außerdem werden Tests durchgeführt, zu denen ein Screw-and-nut- (Zeit in Sekunden), ein Tapping- (Anzahl der Tips), ein Tongue extension- (Dauer in Sekunden) und der selektiver Buschke-Fuld-Erinnerungstest gehören. Nur die Daten der  $n = 15$  Patienten, die die Studie abschließen, werden ausgewertet.

Im Marsden & Quinn-Score zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,71$ ). Auch der Fragebogen zu den UAW erbringt kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,98$ ). Zur Sicherheit von CBD werden von der Norm abweichende Werte in den Labortests aufgelistet. Dabei ergeben sich 15 Abweichungen bei  $n = 8$  Patienten, die mit der CBD-Behandlung in Zusammenhang stehen, es sind jedoch laut Autoren weder ein Muster noch passende klinische Beschwerden erkennbar, weshalb sie als zufällig interpretiert werden. Die Ergebnisse für die sekundären Outcomes zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede und weisen in verschiedene Richtungen (Shoulson & Fahn-Disability Score:  $p = 0,14$ ; Staging-Schema:  $p = 0,18$ ; Hopkins-Symptom-Checkliste:  $p = 0,50$ ; Schrauben:  $p = 0,22$ ; Tapping:  $p = 0,49$ ; Zunge:  $p = 0,30$ ; selektiver Erinnerungstest:  $p > 0,05$ ). Die klinischen Messungen mittlerer Blutdruck (liegend:  $p = 0,61$ ; stehend:  $p = 0,28$ ), Puls (liegend:  $p = 0,16$ ; stehend:  $p = 0,11$ ) und Körpergewicht ( $p = 0,88$ ) ergeben auch keine signifikanten Unterschiede. Die CBD-Plasmaspiegel sind relativ konstant (5,9 bis 11,2 ng ml<sup>-1</sup>; 95% – KI [3, 5; 8, 3]). Eine Woche nach Absetzen der aktiven Medikation sind die Spiegel so stark abgesunken (1,5 ng ml<sup>-1</sup>; 95% – KI [1, 0; 1, 9]), dass die Autoren dies als Rechtfertigung für eine einwöchige Auswaschphase zwischen den Interventionen sehen.

### Kritische Würdigung

Es finden sich weder eine nachweisbare Wirkung noch UAW, was auf eine zu geringe Dosis CBD zurückzuführen sein könnte. Die Plasmaspiegel, die insgesamt sehr niedrig sind, begründen die Autoren mit einer möglicherweise geringen oralen Bioverfügbarkeit von CBD. Die Autoren bemängeln, die Messungen seien teils schwer zu interpretieren. Die Randomisierungsmethode und die Verblindung sind nicht näher spezifiziert, außerdem ist die Studie älter als 20 Jahre. Es werden keine Angaben zu gegebenenfalls von den Patienten eingenommenen weiteren Medikamenten gemacht, es wird nur beschrieben, dass die Patienten keine Neuroleptika oder „verwandte“ Medikamente nehmen dürfen.

### 5.2.3 Zusammenfassung der Evidenz

Zu Chorea Huntington werden eine systematische Übersichtsarbeit und drei Einzelstudien eingeschlossen (Andrzejewski et al., 2016; Curtis et al., 2009; López-Sendón Moreno et al., 2016; Consroe et al., 1991). Erprobt werden orales THC (Nabilon), orales CBD und CBE als oromukosales Spray (Sativex) bei Erwachsenen mit Chorea Huntington. Der Vergleich erfolgt mit Placebo.

Curtis et al. (2009) behandeln  $n = 44$  Patienten mit 1 oder 2 mg synthetischem oralen THC pro Tag für fünf Wochen und können in einem Unterpunkt des UHDRS eine signifikante Verbesserung unter der Studienmedikation feststellen. López-Sendón Moreno et al. (2016) untersuchen an  $n = 26$  Patienten ein CBE-Spray mit 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Anwendung (maximal 12 Anwendungen) für 12 Wochen und finden keine signifikanten Effekte hinsichtlich der Chorea-Symptomatik. Consroe et al. (1991) behandeln  $n = 18$  Patienten mit oralem CBD ( $10 \text{ mg kg}^{-1}$  CBD täglich) für sechs Wochen und können keine signifikanten Ergebnisse zur Wirksamkeit vorweisen. UAW sind das primäre Outcome bei López-Sendón Moreno et al. (2016). Es zeigen sich signifikant mehr Aufmerksamkeitsstörungen und Schwindel unter Sativex, jedoch keine schwerwiegenden UAW. Curtis et al. (2009) berichten  $n = 3$  schwerwiegende UAW und Consroe et al. (1991) finden zu UAW keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo.

## **5.3 Dystonie**

### **5.3.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Es werden die oben genannten systematischen Übersichtsarbeiten Andrzejewski et al. (2016) und Koppel et al. (2014) gefunden. Wie in 5.2.1 wird auch zur Indikation „Dystonie“ die Arbeit von Koppel et al. (2014) ausgeschlossen, weil die dort eingeschlossene Studie Fox et al. (2002) auch bei Andrzejewski et al. (2016) behandelt wird und Andrzejewski et al. (2016) eine aktuellere Arbeit inkludiert (Zadikoff et al., 2011). Zusätzlich wird in der Übersichtsarbeit eine Open-Label Studie eingeschlossen (Consroe et al., 1986), die in dieser Arbeit nicht behandelt wird. Demnach können zwei Einzelstudien eingeschlossen werden.

### **5.3.2 Einzelstudien**

#### **Zadikoff et al. (2011)**

##### **Darstellung der Evidenz**

Diese Crossover-Studie ist mit einem Evidenzgrad von 2 bewertet und ist von niedriger methodischer Qualität.  $n = 9$  weibliche Patienten mit primärer zervikaler Dystonie im Alter von 18 bis 75 Jahren werden mit Dronabinol behandelt. Die Patienten dürfen seit mindestens vier Monaten keine Botulinum-Toxin-Injektion mehr erhalten haben und sollen ihre anderen Dystonie-Medikamente seit mindestens einem Monat unverändert in konstanter Dosierung einnehmen. Ausgeschlossen werden Patienten mit sekundären Dystonien, einer psychotischen Erkrankung in der Anamnese, Substanzmissbrauch und Cannabinoid-Konsum sowie mangelnder Compliance (unter anderem die mangelnde Einwilligung für ein

Fahrverbot).

Die Patienten werden nach der Randomisierung in zwei Gruppen aufgeteilt,  $n = 3$  Patienten werden zuerst mit Dronabinol behandelt,  $n = 4$  Patienten erhalten zunächst die Placebo-Medikation. Die Studiendauer beträgt acht Wochen, davon findet in den ersten drei Wochen die erste Behandlungsphase statt, bestehend aus einer Titrationsphase mit 12 Tagen und einer neuntägigen stabilen Phase, gefolgt von zwei Wochen Auswaschphase, an die sich wiederum drei Behandlungswochen anschließen. In den ersten drei Tagen der Auswaschphase wird die Studienmedikation ausgeschlichen.

Die Studienmedikation beinhaltet Dronabinol-Tabletten mit 2,5 mg THC pro Tablette. Begonnen wird mit 2,5 mg pro Tag, in der Titrationsphase wird die Medikation dann alle drei Tage erhöht. Die Maximaldosis beträgt 15 mg pro Tag, was einer Gabe von sechs Tabletten entspricht. Die Patienten erhalten diese Dosis aufgeteilt in zwei Gaben täglich. Jeden dritten Tag werden die Patienten angerufen, um UAW zu dokumentieren. Die Kontrollgruppe erhält passende Placebo-Tabletten.

Der primäre Endpunkt besteht in einer Veränderung des Teil A der TWSTRS. Dazu werden zu Beginn und am Ende jeder der beiden Behandlungsphasen Videoaufnahmen gedreht und post hoc ausgewertet. Sekundäre Endpunkte beinhalten Teil B und C der TWSTRS, die gesamt-TWSTRS, eine VAS für Schmerzen, eine Global Impression of Change (GIS)-Skala und das Auftreten von UAW. Nur  $n = 7$  von  $n = 9$  randomisierten Patienten werden in die Analyse einbezogen.

Für das primäre Outcome ergibt sich keine signifikante Veränderung ( $p = 0,237$ ). Auch bezüglich der sekundären Outcomes zeigt sich kein Effekt, die Ergebnisse sowohl für die TWSTRS-Scores (TWSTRS-B:  $p = 0,216$ ; TWSTRS-C:  $p = 0,656$ ; gesamt-TWSTRS:  $p = 0,96$ ) als auch für die VAP-Skala ( $p = 0,273$ ) sind nicht signifikant. Die Auswertung der GIS-Skala bringt inkonsistente Ergebnisse. So erleben  $n = 3$  Patienten die Dronabinol-Behandlung als wirksam,  $n = 1$  Patient als eher schädlich und  $n = 3$  Patienten berichten weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung unter der Studienmedikation.

Die von  $n = 8$  Patienten erlebten UAW werden als mild eingeschätzt. Zu diesen UAW gehören Schlafstörungen, Schwindel, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen und Sehstörungen. Einer dieser  $n = 8$  Patienten bricht die Studie jedoch aufgrund von Schlaflosigkeit und Herzrasen ab.  $n = 2$  Patienten erleben einen Blutdruckabfall von mehr als 15 mmHg, was bei einem zu einer Dosisreduktion führt.

### **Kritische Würdigung**

Die Autoren können keine Wirksamkeit nachweisen. Es ist unklar, welcher Gruppe die  $n = 2$  Patienten zugeordnet sind, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden. Die gesamte

Gruppenzuweisung ist nicht klar beschrieben. Weniger Patienten als ursprünglich geplant ( $n = 30$ ) werden randomisiert ( $n = 9$ ), außerdem sind die Patienten ausschließlich weiblich. Nach 2,5 Jahren wird die Studie abgebrochen. In der Studie zeigen sich laut Autoren kaum sedierende Effekte durch Dronabinol, die das Autofahren beeinträchtigen könnten, sie schlagen deshalb vor, Richtlinien diesbezüglich anzupassen. Es sind aufgrund der Gesetzeslage nur Patienten in der Studie vertreten, für die Autofahren keine Rolle spielt, dies könnte die Ergebnisse im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung verfälschen. Die Autoren geben zudem eine möglicherweise zu geringe Dosis zu bedenken und nehmen an, die Titrationsphase sowie die Behandlungsdauer könnten zu kurz sein.

### **Fox et al. (2002)**

#### **Darstellung der Evidenz**

Die Crossover-Studie mit einem Evidenzgrad von 2 ist von niedriger methodischer Qualität nach SIGN. In dieser Studie wird das synthetische THC-Derivat Nabilon an  $n = 15$  Patienten mit primärer Dystonie ( $n = 6$  mit segmentaler und  $n = 9$  mit generalisierter Dystonie) erprobt. Eingeschlossen werden  $n = 9$  Frauen und  $n = 6$  Männer im Alter von 33 bis 63 Jahren, bei denen die bisherige orale Medikation einen unzureichenden Effekt hat und die seit mindestens einer Woche keine Dystonie-Medikamente mehr einnehmen. Ausgeschlossen werden, wie auch bei Zadikoff et al. (2011), sekundäre Dystonien und Psychosen, außerdem eine mögliche Schwangerschaft, kognitive Defizite, psychische UAW in der Anamnese und einige internistische Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Herz- und Lebererkrankungen.

Die nach Randomisierung in zwei Gruppen aufgeteilten Patienten erhalten entweder zunächst die Studienmedikation oder die Placebo-Medikamente. Die Studiendauer beträgt insgesamt zwei Wochen und zwei Tage, zwei Behandlungstage rahmen die zweiwöchige Auswaschphase ein. Als Studienmedikation wird eine Einmaldosis Nabilon in Kapselform verabreicht. Diese Nabilon-Kapseln enthalten  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  THC, gerundet auf das nächst liegende ganze Gramm. Die Placebo-Kapseln ähneln den Nabilon-Kapseln in Geschmack und Farbe.

Das primäre Outcome ist definiert durch die Änderung des Dystonie-Bewegungsanteils der Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Skala. Dazu werden Videoaufnahmen gemacht. Untersucht werden die Zeitpunkte vor der Medikamenteneinnahme (Baseline), dann 60, 120 und 180 Minuten nach der Einnahme. Sekundäre Endpunkte umfassen das Auftreten von UAW und etwaige Blutdruckveränderungen unter Nabilon, gemessen im Liegen und im Stehen. Es werden ausschließlich die Daten der Patienten in die Analyse miteinbezogen, die die Studie vollständig abschließen ( $n = 13$ ).



Für den primären Endpunkt ergibt sich kein signifikantes Ergebnis ( $p > 0,05$ ), sowohl für den Vergleich zwischen Nabilon und Placebo (durchschnittlicher Dystonie-Score nach 180 Minuten: 70,5 unter Nabilon; 81 unter Placebo) als auch zwischen den verschiedenen Zeitpunkten nach Einnahme der Kapseln ( $p > 0,05$ ). Auch als man die Patienten nach Art der Dystonie, also segmental oder generalisiert, getrennt untersucht, findet sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ). Allerdings berichten  $n = 4$  Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer Symptomatik.

Die Betrachtung der UAW ergibt zwei Drop-Outs aufgrund von posturaler Hypotension ( $n = 1$ ) und ausgeprägter Sedierung ( $n = 1$ ). Beide Fälle sind auf UAW von Nabilon zurückzuführen. Diese beiden Patienten werden in die statistische Datenanalyse nicht einbezogen. Die Messung des Blutdrucks erbringt keine signifikante Veränderung (Veränderung im durchschnittlichen Blutdruck im Liegen nach Nabilon:  $-2$  mmHg; nach Placebo:  $-3,8$  mmHg;  $p > 0,05$ ).

### Kritische Würdigung

Es wird kein signifikanter Effekt von Nabilon auf die Dystonie-Symptomatik beobachtet. Die Autoren begründen dies mit einer möglicherweise zu geringen Dosierung. Außerdem könnte die Einzeldosis unzureichend sein. Laut Autoren könnte eine konstante Gabe des Medikaments auch die Nebenwirkungen verringern. Die Patienten könnten zu verschieden sein, um eine Wirkung detektieren zu können. Es gibt wenige Informationen über das genaue Studiendesign. Unklar ist, wie viele Patienten der jeweiligen Gruppe zugeordnet werden. Für die Ergebnisse sind keine konkreten  $p$  – Werte gegeben. Die Autoren kommen zu dem Schluss, man müsse die Krankheit und deren auslösende Signalwege selbst noch besser erforschen.

### 5.3.3 Zusammenfassung der Evidenz

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und zwei Einzelstudien eingeschlossen (Andrzejewski et al., 2016; Zadikoff et al., 2011; Fox et al., 2002). Darin werden die Medikamente Dronabinol (THC) und Nabilon (THC) oral verabreicht und mit Placebo verglichen.

Bei Zadikoff et al. (2011) erfolgt die Intervention in Form von 2,5 mg THC pro Tablette (maximal 15 mg täglich) bei  $n = 9$  Patienten mit zervikaler Dystonie für je drei Wochen. Es kann keine signifikante Veränderung der Symptomatik gezeigt werden. Fox et al. (2002) finden bei  $n = 15$  Patienten mit primärer Dystonie, die mit einer Einzeldosis von  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  THC behandelt werden, keine signifikanten Effekte. UAW werden bei Zadikoff et al. (2011) als mild berichtet, bei Fox et al. (2002) zeigen sich im Blutdruck

keine Differenzen.

## **5.4 Epilepsie**

### **5.4.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Bei der Globalrecherche werden zwei systematische Übersichtsarbeiten gefunden (Yap et al., 2015; Gloss und Vickrey, 2014). Die aktuellere Arbeit von Yap et al. (2015) hat einen Evidenzgrad von 4, eine akzeptable SIGN-Bewertung und ein geringes Risiko für Verzerrungen nach ROBIS. Ziel dieser Arbeit ist es, die Datenlage zu Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabis-Arzneimitteln bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie darzustellen. Dazu werden drei Studien eingeschlossen, darunter zwei Fallserien und eine Umfrage (Davis und Ramsey, 1949; Lorenz, 2004; Porter und Jacobson, 2013). Die Autoren können aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Aussagen zur Behandlung von Kindern mit Epilepsien tätigen. Die Arbeit von Yap et al. (2015) schließt keine RCT ein, weshalb sie ausgeschlossen wird.

Die zweite systematische Übersichtsarbeit hat den Evidenzgrad 1, ist von hoher methodischer Qualität und hat ein geringes Risiko für Verzerrungen. Bei dieser Arbeit werden nur RCT eingeschlossen. Das Risiko für Verzerrungen wird mit dem Cochrane Risk of Bias-Tool bewertet und die Studien werden hinsichtlich ihrer Methodik mit dem ORBIT Study Classification-Schema beurteilt (Higgins und Green, 2011; Kirkham et al., 2010). Es werden die Datenbanken Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, CENTRAL, CINHALL, ISI Web of Knowledge und ClinicalTrials.gov durchsucht. Dabei werden Outcomes vordefiniert: Der primäre Endpunkt ist eine Anfallsfreiheit. Diese ist definiert durch entweder keine Anfälle innerhalb von 12 Monaten oder dreimal das längste Intervall ohne Anfälle vor der Intervention (Kwan et al., 2010). Sekundäre Endpunkte sind das Ansprechen auf die Studienmedikation mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 %, sowie UAW und die Lebensqualität. Die Übersichtsarbeit schließt vier Studien ein (Ames und Cridland, 1986; Cunha et al., 1980; Mechoulam und Carlini, 1978; Trumbly, 1990). All diese Studien sind älter als 25 Jahre und werden von den Autoren als „qualitativ minderwertig“ eingestuft. Keine der Studien erfüllt das definierte primäre Outcome.

Es können nur zwei der vier inkludierten Studien gefunden werden (Mechoulam und Carlini, 1978; Cunha et al., 1980). Diese beiden Studien zeigen ein zu hohes Risiko für Verzerrungen, um in die Auswertung einbezogen werden zu können. Die Studien sind fast 40 Jahre alt, Randomisierung, Verblindung und verborgene Zuweisung sind unklar und die Outcomes sind nicht eindeutig definiert. In keiner der beiden Studien ist eine statistische Methode zur Analyse der Ergebnisse angegeben. Bei Mechoulam und Carlini (1978) ist außerdem die Stichprobe sehr klein ( $n = 9$ ) und die Maße sind subjektiv, beispielsweise ist das

Outcome „improvement“ nicht näher quantifiziert. Cunha et al. (1980) definieren keine feste Studiendauer, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse stark einschränkt. Demzufolge kann auch aus dieser systematischen Übersichtsarbeit keine Einzelstudie eingeschlossen werden.

## 5.5 Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose

### 5.5.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Bei der Globalrecherche werden zwei systematische Übersichtsarbeiten gefunden (Andrzejewski et al., 2016; Koppel et al., 2014). Da die Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) von höherer methodischer Qualität ist und mehr Studien inkludiert hat als die von Andrzejewski et al. (2016), wird die Arbeit von Andrzejewski et al. (2016) zu diesen Indikationen ausgeschlossen. Alle von Andrzejewski et al. (2016) zu diesem Thema eingeschlossenen Studien werden auch von Koppel et al. (2014) beschrieben. Die Aktualisierungsrecherche ergibt für Blasenfunktionsstörungen die Studie von Kavia et al. (2010), diese wird jedoch auch schon in der Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) berücksichtigt. Die Arbeit von Koppel et al. (2014) hat einen Evidenzgrad von 3, das Risiko für Verzerrungen ist gemäß der ROBIS-Checkliste hoch und die Studie hat nach SIGN eine akzeptable methodische Qualität. Das liegt unter anderem daran, dass das methodische Vorgehen des Reviewprozesses nicht detailliert genug beschrieben ist, die Einschlusskriterien sind unklar formuliert.

In dieser Arbeit werden die fünf Datenbanken Medline, Embase, PsychINFO, Web of Science und Scopus bis Januar 2013 durchsucht. Dabei wird vorrangig nach kontrollierten Studien gesucht, diese werden dann nach dem AAN's Therapeutic Scheme klassifiziert (French und Gronseth, 2008). Dabei werden die Studien in vier Klassen unterteilt: Klasse I entspricht einer methodisch hochwertigen RCT, Klasse II einer RCT mit methodischen Mängeln, Klasse III einer anderweitig kontrollierten Studie und mit Klasse IV werden die übrigen Studien, unter anderem Expertenmeinungen, bewertet.

Koppel et al. (2014) schließen  $n = 5$  Studien für die Indikation *Tremor bei MS* und  $n = 6$  für die Indikation *Blasenfunktionsstörungen bei MS* ein. Von diesen Studien behandeln  $n = 4$  (Collin et al., 2010; Vaney et al., 2004; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003) beide Indikationen,  $n = 1$  (Fox et al., 2004) nur Tremor und  $n = 2$  (Kavia et al., 2010; Freeman et al., 2006) nur Blasenfunktionsstörungen. Da die Publikation Freeman et al. (2006) eine Substudie von Zajicek et al. (2003) darstellt, ergeben sich insgesamt  $n = 6$  Studien und dazu  $n = 7$  Publikationen zum Thema *Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS*. Im

Folgenden werden zunächst die Studien beschrieben, die beide Indikationen behandeln, dann die Tremor-Indikation und zuletzt die Indikation Blasenfunktionsstörungen. Dabei werden nur die genannten Indikationen berücksichtigt.

### 5.5.2 Einzelstudien

#### Wade et al. (2004)

##### Darstellung der Evidenz

Die Studie hat einen Evidenzgrad von 2 und eine niedrige SIGN-Bewertung. Es werden  $n = 160$  Patienten untersucht, darunter  $n = 99$  Frauen und  $n = 61$  Männer verschiedenen Alters (durchschnittlich 50 Jahre) mit MS. Zusätzlich müssen die Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Spastizität, Krämpfe, *Blasenprobleme*, *Tremor* und Schmerz. Eines dieser Symptome sollen die Patienten als Primär-Symptom bewerten, indem sie ihm mindestens 50 % der maximalen Belastung anhand einer visuellen Analogskala beimessen. Seit mindestens vier Wochen sollen die Patienten ihre Medikamente in stabiler Dosierung einnehmen, Cannabis-Konsum ist seit mindestens einer Woche untersagt. Ausgeschlossen werden Patienten, bei denen ein Substanzmissbrauch oder eine psychiatrische Erkrankung außer Depression aufgrund der MS-Erkrankung bekannt ist. Weitere Ausschlusskriterien beinhalten kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen sowie Epilepsien.

Die Patienten werden, nachdem sie randomisiert worden sind, in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Hälfte erhält die aktive Medikation ( $n = 80$ , davon  $n = 7$  mit Tremor als Primär-Symptom und  $n = 15$  mit Blasenfunktionsstörungen als Primär-Symptom), die andere die Vergleichsmedikation in Form von Placebo ( $n = 80$ , davon  $n = 6$  mit Tremor und  $n = 17$  mit Blasenfunktionsstörungen). Die Studiendauer beträgt 12 Wochen, dazu gehören zwei Baseline-Wochen, eine sechswöchige randomisiert-kontrollierte Phase und darauf eine vierwöchige unverblindete Behandlungsphase. Im Anschluss an diese Studie können die Patienten in eine Langzeitstudie eintreten. Begutachtet werden die Patienten zu Beginn der Studie und nach der RCT-Phase, zusätzlich werden nach zwei Wochen Intervention aufgetretene UAW protokolliert.

Als aktives Medikament wird ein oromukosales Sativex-Spray verwendet. Dieses Spray enthält pro Sprühstoß 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Die Maximaldosis sind 120 mg THC täglich, dabei muss die Dosis innerhalb eines Zeitraumes von drei Stunden weniger als 20 mg THC betragen. Der Geschmack wird von einem Pfefferminzaroma überdeckt, um eine Unterscheidungsgefahr von der Placebo-Medikation zu minimieren. Das Placebo-Spray enthält zusätzlich zur Trägersubstanz einen Farbstoff und das gleiche Pfefferminzaroma wie die aktive Medikation. Andere Medikamente dürfen die Patienten in stabiler Dosis

weiternehmen.

Der primäre Endpunkt sind Veränderungen im jeweils als Primär-Symptom angegebenen Symptom. Dazu wird eine VAS für jedes einzelne Symptom entwickelt. Auch andere Symptome sollen anhand von VAS bewertet werden. Zusätzlich wird die Einschränkung anhand des ADL-Index, des General-Health-Fragebogens, des Rivermead-Mobility-Index und der GNDS untersucht, für die Bewertung der Kognition werden der SSOMC- und der AMIPB-Test durchgeführt und die Stimmungslage wird mittels Beck-Depression-Checkliste aufgezeichnet. Für die Dokumentation von Fatigue und Schlafstörungen werden die Fatigue-Severity-Skala und mehrere VAS zu Schlaf herangezogen. Sekundär werden Verträglichkeit und Sicherheit anhand eines Intoxikations-Scores evaluiert. Von den  $n = 160$  randomisierten Patienten werden  $n = 154$  am Ende untersucht.

Es lässt sich zwischen den Behandlungen kein signifikanter Unterschied feststellen. Beim Tremor ist eine Differenz von -4,07 Punkten zwischen Placebo und Sativex auf der VAS zu verzeichnen, diese Veränderung ist jedoch nicht signifikant (95% – KI [-42, 06; 33, 91];  $p = 0,814$ ). Ähnliches lässt sich bei Blasenfunktionsstörungen beobachten, hier zeigt sich eine Differenz von -13,3 Punkten, auch diese erreicht keine statistische Signifikanz (95% – KI [-29, 10; 2, 52];  $p = 0,096$ ).

UAW treten in beiden Gruppen auf. Dazu gehören vor allem Schwindel, der in der Interventionsgruppe bei 32,5 % der Patienten ( $n = 26$ ), in der Placebogruppe hingegen nur bei 12,5 % ( $n = 10$ ) dokumentiert wird, sowie Aufmerksamkeits- (Intervention:  $n = 7$ ; Placebo:  $n = 0$ ) und Orientierungsstörungen ( $n = 6$ ;  $n = 0$ ), Kopfschmerzen ( $n = 7$ ;  $n = 13$ ), Fatigue ( $n = 12$ ;  $n = 3$ ), Somnolenz ( $n = 7$ ;  $n = 1$ ), Unwohlsein an der Einnahmestelle ( $n = 21$ ;  $n = 18$ ), beziehungsweise Ulzerationen im Mund ( $n = 4$ ;  $n = 1$ ) und Diarrhöen ( $n = 6$ ;  $n = 2$ ). Der Intoxikations-Score ist in der Interventionsgruppe höher.

### Kritische Würdigung

Für die gesuchten Indikationen Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der aktiven Medikation und Placebo. Die Studie weist einige methodische Mängel auf. So ist die verborgene Zuweisung nicht klar beschrieben und die Gesamtstudiengröße zwar relativ hoch, die Indikationen Tremor (insgesamt  $n = 13$ ) und Blasenfunktionsstörungen ( $n = 32$ ) sind jedoch nur in geringer Anzahl vertreten. Zudem ist das Ansprechen der verschiedenen Symptome auf die Medikation schwer zu bewerten, da die untersuchten Symptome sehr heterogen sind.

## Zajicek et al. (2003)

### Darstellung der Evidenz

Diese RCT mit  $n = 630$  Patienten hat den OCEBM-Evidenzgrad 2 und ist von hoher methodischer Qualität. Es werden  $n = 413$  Frauen und  $n = 217$  Männer zwischen 18 und 64 Jahren untersucht, die an einer seit mindestens sechs Monaten stabilen MS erkrankt sind. Die Patienten sollen zusätzlich auf der Ashworth-Spastizitäts-Skala einen Punktwert von mindestens 2 haben und seit mindestens einem Monat an ihrer Medikation nichts mehr verändert haben. Ausgeschlossen werden Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Kontrakturen, anderen schwerwiegenden Erkrankungen, Infektionen und der Therapie mit  $\beta$ -Interferon. Weitere Ausschlusskriterien sind starke kognitive Defizite, Psychose in der Anamnese, Schwangerschaft, THC-Konsum beziehungsweise Cannabis-Gebrauch im letzten Monat und fehlende Akzeptanz eines Verzichts auf Autofahren während des Studienverlaufs.

Nachdem die Patienten ( $n = 657$ ) randomisiert worden sind, werden sie auf vier verschiedene Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe wird mit oralem CBE behandelt ( $n = 219$ ), die zweite mit oralem synthetischen THC ( $n = 216$ ), die dritte mit CBE-Placebo ( $n = 108$ ) und die vierte mit THC-Placebo ( $n = 114$ ). Dies ist vonnöten, da die CBE- und die THC-Medikation nicht von identischem Aussehen sind. Das orale CBE besteht aus Kapseln mit 2,5 mg THC und 1,25 mg CBD pro Kapsel, der Anteil anderer Cannabinoide beträgt weniger als 5 %. Das orale THC wird ebenfalls in Kapseln dargereicht, pro Kapsel sind 2,5 mg THC enthalten. Die Studie dauert 15 Wochen, davon sind fünf Wochen Titrationsphase, acht Wochen Plateauphase und eine Woche Reduktionsphase, woran sich eine einwöchige Phase ohne Studienmedikation anschließt. Die Patienten dürfen zusätzlich ihre eigene Medikation weiter einnehmen. Zweimal am Tag werden die Kapseln eingenommen, die maximale Dosis beträgt 25 mg THC pro Tag. Die Zieldosis ist abhängig vom Körpergewicht des jeweiligen Patienten und variiert zwischen vier (bei 30 bis 49 kg) und zehn (bei mehr als 89 kg) Kapseln täglich. Die jeweilige Placebo-Medikation besteht aus mit pflanzlichem Öl gefüllten Kapseln, die optisch dem jeweiligen Verum gleichen. Achtmal werden die Patienten im Studienverlauf untersucht.

Das primäre Outcome besteht in einer für die hier behandelte Fragestellung nicht relevanten und deshalb hier nicht weiter vertieften Verbesserung der Spastizität. Sekundäre Endpunkte umfassen eine Veränderung der Tremor-Symptomatik, gemessen an einer Rating-Skala mit neun Kategorien (CRS) nach Woche 14 und anhand spezifischer Fragen nach Woche 15 an die Patienten, außerdem werden Blasenfunktionsstörungen mittels spezifischer Fragen erfasst und UAW abgefragt. Beide Placebo-Gruppen werden in der Analyse als eine Gruppe zusammengefasst. Insgesamt werden  $n = 207$  Patienten aus der CBE-Gruppe,  $n = 197$  aus der THC- und  $n = 207$  aus der Placebogruppe analysiert.

## Kapitel 5 Ergebnisse

Für die gesuchten Outcomes zeigt sich kein signifikanter Effekt. Die Tremor-CRS ( $n = 391$ ;  $p = 0,398$ ) und die Tremor-Fragen (Verbesserung für 48 % der Patienten aus der CBE-Gruppe, 40 % aus der THC- und 33 % aus der Placebo-Gruppe;  $p = 0,149$ ) ergeben keine signifikante Veränderung, auch die Fragen zu Blasenproblemen führen zu keinem signifikanten Ergebnis (Verbesserung für 44 % aus der CBE-Gruppe, 40 % aus der THC- und 33 % aus der Placebo-Gruppe;  $p = 0,052$ ).

Eine Betrachtung der UAW ergibt keinen Unterschied zwischen den Gruppen bei schweren UAW. Insgesamt erleben  $n = 196$  Patienten unter CBE UAW, unter THC  $n = 193$  und unter Placebo  $n = 169$ . Milde UAW sind mehr in den Interventionsgruppen vertreten, dazu gehören unter anderem Schwindel, Mundtrockenheit und gastrointestinale Nebenwirkungen.

### Kritische Würdigung

Für die gesuchten Indikationen findet sich keine signifikante Wirksamkeit von oralen Cannabinoiden in dieser Studie. Die Autoren merken an, die Dosis könne zu gering sein und stellen die Eignung oraler Cannabinoide für diese Erkrankung infrage. Eine Limitation dieser Studie sind die Fragebögen und die CRS, die beide einer starken subjektiven Beeinflussbarkeit unterliegen.

### Vaney et al. (2004)

#### Darstellung der Evidenz

Die Crossover-Studie hat einen Evidenzgrad von 2 und ist nach SIGN von akzeptabler methodischer Qualität.  $n = 57$  Patienten, darunter  $n = 28$  Männer und  $n = 29$  Frauen im Alter von durchschnittlich 54,9 Jahren, werden behandelt. Die Patienten haben eine MS und zusätzlich eine klinisch stabile Spastizität mit einer Stärke von mindestens 2 auf der Ashworth-Skala. Ausgeschlossen werden Patienten mit anderen neurologischen oder kardiovaskulären Erkrankungen, Infektionen, einer derzeitigen Exazerbation ihrer Erkrankung, Steroid-Therapie in den letzten zwei Monaten, Substanzmissbrauch und Psychose in der Anamnese sowie Cannabis-Konsum in der letzten Woche und einem SOMC-Testergebnis von unter 21 Punkten.

Nach der Randomisierung werden die Patienten in eine Gruppe A ( $n = 28$ ) und eine Gruppe B ( $n = 29$ ) aufgeteilt. Gruppe A erhält zunächst die aktive Studienmedikation über einen Zeitraum von 14 Tagen und danach die Placebo-Medikation für sieben Tage. Gruppe B wird zunächst für sieben Tage mit Placebo behandelt, danach für 14 Tage mit der Studienmedikation und daraufhin noch drei Tage mit Placebo. Zwischen Interventions- und Placebo-Phase liegen jeweils drei Tage. Die gesamte Studiendauer liegt somit bei 24

## *Kapitel 5 Ergebnisse*

Tagen. Die Patienten dürfen die Medikation gegen ihre Spastizität unverändert weiter einnehmen.

Als Studienmedikation erhalten die Patienten ein oral einzunehmendes CBE in Kapselform. Eine Kapsel enthält 2,5 mg THC und 0,9 mg CBD. Die Patienten nehmen täglich 12 Kapseln ein, die sich, je nach Dosierung, aus einer angepassten Anzahl an aktiven und Placebo-Kapseln zusammensetzen. Aufgeteilt wird die Behandlung in drei Dosen pro Tag. Zu Beginn nehmen die Patienten sechs aktive Kapseln (und sechs Placebo-Kapseln) für vier Tage täglich ein, die maximale Dosis beträgt 30 mg THC pro Tag, was einer Menge von 12 aktiven Kapseln entspricht. Die Placebo-Kapseln sind von identischer Form und Farbe und haben den gleichen Geschmack wie die aktive Studienmedikation.

Der primäre Endpunkt ist eine Verbesserung der Spastizität. Diese wird, ebenso wie bei der Auswertung der Studie von Zajicek et al. (2003), hier nicht näher beschrieben. Weitere Outcomes sind Veränderungen in Tremor und Blasenfunktionsstörungen, gemessen an Tagebuch-basierten Fragebögen, und die Evaluation von im Behandlungsverlauf aufgetretenen UAW. Dazu werden Laborwerte abgenommen und täglich klinische Tests durchgeführt. Von den  $n = 57$  randomisierten Patienten beenden  $n = 7$  die Studie vorzeitig, nur die Daten der Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen, werden statistisch ausgewertet.

Bei der Analyse der Fragebögen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dieser beträgt bei der Betrachtung des Tremors 0,95 ( $p = 0,9082$ ), bei Blasenstörungen liegt er bei 1,06 ( $p = 0,8986$ ).

„Ernste“ UAW werden nicht berichtet. Während der Behandlung mit der aktiven Medikation treten mehr UAW auf, außerdem sind diese UAW schwerer. Am häufigsten zeigt sich Schwindel, der in der Verum-Gruppe elfmal auftritt, davon werden fünf als mild, vier als moderat und zwei als schwer eingestuft. In der Placebo-Gruppe tritt dieses Symptom zehnmal auf, davon sind sieben als mild, zwei als moderat und lediglich eines als schwer beschrieben. Andere UAW sind unter anderem Euphorie (Verum: zehn Ereignisse; Placebo: acht Ereignisse) und Konzentrationsprobleme (Verum: zehn Ereignisse; Placebo: neun Ereignisse). Zwar ergibt der Intoxikations-Score für die aktive Medikation einen höheren Wert, der signifikant ist ( $p < 0,001$ ), sowohl die klinischen Tests, als auch die Laborwerte verändern sich jedoch nicht klinisch relevant.

### **Kritische Würdigung**

Die Autoren können demnach keinen Effekt auf die gesuchten Symptome zeigen. Die Nebenwirkungen seien vertretbar. Limitationen dieser Studie umfassen die geringe Studiendauer von nur 24 Tagen und die wenigen Patienten. Zudem sind Verum- und Placebo-Phase von unterschiedlicher Dauer, was deren Vergleichbarkeit herabsetzt. Die Washout-Phase zwischen Intervention und Placebo ist mit drei Tagen eher kurz. Hinzu kommt, dass die



Patienten sehr unterschiedliche Dosierungen einnehmen, diese variieren zwischen 7,5 und 27,5 mg THC pro Tag. Die Gruppen sind zu Beginn der Studie nicht gleich ( $p < 0,05$ ). Außerdem sind „ernste“ UAW nicht näher spezifiziert, was die Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit erschwert.

## **Collin et al. (2010)**

### **Darstellung der Evidenz**

Die Studie mit einem Evidenzgrad von 3 hat eine niedrige methodische Qualität. Es werden  $n = 337$  Patienten, davon  $n = 130$  Männer und  $n = 207$  Frauen, im Alter von durchschnittlich 47,5 Jahren untersucht. Die Patienten haben seit mindestens sechs Monaten die Diagnose MS sowie eine seit mindestens drei Monaten bestehende therapierefraktäre Spastizität. Seit mindestens einem Monat soll die Spastiziäts-Medikation auf einem konstanten Niveau gehalten werden. Ausschlusskriterien beinhalten eine nicht mit MS in Verbindung stehende Spastizität, psychiatrische Vorerkrankungen, kardiovaskuläre, renale oder hepatische Erkrankungen und Epilepsien. Nachdem die Patienten randomisiert worden sind, werden sie zwei Gruppen zugeteilt, die entweder mit der aktiven Studienmedikation ( $n = 167$ ) oder mit der Vergleichsmedikation ( $n = 170$ ) behandelt werden. Die ursprüngliche Medikation gegen die Spastizität wird beibehalten. Die Studie dauert 15 Wochen. Dazu gehören eine Baseline-Woche und 14 Behandlungswochen. Beurteilt werden die Studienteilnehmer am Ende der zweiten, sechsten und zehnten Woche, am Ende erfolgt eine weitere Untersuchung.

Die Patienten erhalten CBE-Spray als Studienmedikation. Ein Sprühstoß à 100  $\mu$ l enthält dabei 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Erlaubt sind maximal acht Sprühstöße in drei Stunden und 24 Sprühstöße in 24 Stunden, eine Zieldosis gibt es nicht. Die Vergleichs-Medikation enthält nur die Trägersubstanz und Farbstoffe.

Der primäre Endpunkt sind Veränderungen in der Spastizität, die wie bei der Auswertung der Studien von Zajicek et al. (2003) und Vaney et al. (2004) hier nicht untersucht wird. Sekundäre Outcomes umfassen den Schweregrad verschiedener MS-Symptome anhand einer NRS (1 bis 10), dazu gehören Tremor und Blasen-Symptome. Des Weiteren werden UAW dokumentiert.  $n = 32$  Patienten scheiden vorzeitig aus der Studie aus und werden nicht in die Wirksamkeits-Analyse miteinbezogen.

Die NRS für Tremor enthüllt keine signifikante Änderung des Tremors unter CBE, der Unterschied zwischen CBE und Placebo liegt bei 0,26 Punkten ( $p = 0,255$ ). Ähnliches gilt für die NRS bei Blasen-Symptomen, hier liegt der Unterschied bei 0,19 Punkten ( $p = 0,465$ ).

In der CBE-Gruppe finden sich bei 87 % der Patienten UAW, die auf die Studienmedikation

zurückzuführen sind, in der Placebogruppe bei 56 %. Am häufigsten treten Schwindel und Übelkeit als allgemeine UAW auf. Von den  $n = 32$  Studienabbrechern beenden  $n = 5$  Patienten aus der CBE- und  $n = 5$  aus der Placebo-Gruppe die Studie vorzeitig aufgrund von UAW. Die unter CBE häufigeren UAW umfassen Benommenheit (CBE: 32 %; Placebo: 10 %), Fatigue (23 %; 16 %), Somnolenz (14 %; 4 %), Übelkeit (14 %; 5 %), Schwäche (13 %; 6 %) und Schwindel (11 %; 4 %). Schwerwiegende UAW werden von  $n = 15$  Patienten berichtet, darunter auch psychiatrische Nebenwirkungen wie Agitation und Suizidalität.

### **Kritische Würdigung**

Es können keine signifikanten Effekte von CBE bewiesen werden. Es werden viele, zum Großteil milde UAW beobachtet. Die methodische Qualität ist durch die fehlende Beschreibung von Randomisierung, Verblindung und verborgener Zuweisung reduziert. Außerdem kritisieren die Autoren, dass die Patienten sehr unterschiedliche Dosierungen der Studienmedikation einnehmen.

### **Fox et al. (2004)**

#### **Darstellung der Evidenz**

Die Crossover-Studie hat den Evidenzgrad 2 und eine akzeptable methodische Qualität.  $n = 14$  Patienten werden eingeschlossen, davon  $n = 6$  Männer und  $n = 8$  Frauen, im Alter von 18 bis 64 Jahren. Die Patienten sind an einer MS erkrankt mit Tremor der oberen Extremität und haben einen durchschnittlichen Barthel-Index von 13,2 und einen Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 6,25. Ausgeschlossen werden Patienten, die eine kognitive Dysfunktion haben sowie Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Psychose in der Anamnese und mangelnder Compliance, wie der fehlenden Akzeptanz eines Fahrverbots während der Behandlung. Die Patienten werden randomisiert und zwei Gruppen zugewiesen. Eine Gruppe ( $n = 6$ ) erhält zunächst orales CBE für zwei Wochen, die andere ( $n = 8$ ) Placebo. Insgesamt beträgt die Studiendauer 4 Wochen.

Das CBE wird in Kapselform verabreicht, pro Kapsel sind 2,5 mg THC enthalten. Jeden dritten Tag wird die Dosis erhöht, bis die höchste tolerierte Dosis erreicht ist. Die Maximaldosis beträgt  $0,125 \text{ mg kg}^{-1}$  THC zweimal pro Tag. Eine stabile Dosis soll dann mindestens vier Tage lang eingenommen werden. Als Placebo erhalten die Patienten identisch aussehende Kapseln ohne Wirkstoff. Die Patienten werden alle drei Tage telefonisch kontaktiert und alle 14 Tage untersucht.

Der primäre Endpunkt ist eine Veränderung in der Schwere des Tremors, gemessen am Tremor-Index (0-60). Hierfür werden für jeden Arm der Halte- und der Intentionstremor

untersucht. Sekundäre Outcomes beinhalten Ergebnisse eines Spirografie-Tests (0-10), eines Pegboard-Tests (Anzahl), eines Finger-Tapping-Tasks (Tips in zehn Sekunden), einer Akzelerometrie (Hz, mV) und einer Ataxie-Skala (0-4). Außerdem werden UAW aufgezeichnet.

Für den primären Endpunkt ist kein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen. Das durchschnittliche Ergebnis liegt bei 14,2 (Effekt +0,45; 95% – KI [-1,16; 2,07];  $p = 0,55$ ). Keines der sekundären Outcomes zeigt ein signifikantes Ergebnis (Spirografie-Test: -0,07; 95% – KI [-2,13; 0,98];  $p = 0,88$ ; Pegboard-Test: +0,01; 95% – KI [-0,03; 0,05];  $p = 0,59$ ; Akzelerometrie: Frequenz -0,07; 95% – KI [-0,45; 0,33];  $p = 0,73$ ; Amplitude +22,5; 95% – KI [-22,4; 67,4];  $p = 0,29$ ; Ataxie-Skala: +0,09; 95% – KI [-0,81; 0,98];  $p = 0,84$ ) – bis auf den Finger-Tapping-Task, bei dem sogar eine signifikante *Verschlechterung* festgestellt werden kann (-3,02; 95% – KI [-5,38; -0,65];  $p = 0,02$ ). Subjektiv berichten  $n = 5$  Patienten eine Verbesserung ihres Tremors unter der aktiven Studienmedikation und  $n = 1$  Patient unter Placebo ( $p = 0,08$ ).

Die UAW werden als mild beschrieben ( $n = 10$  unter CBE;  $n = 2$  unter Placebo). Zu den UAW gehören Benommenheit, Schwäche, Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Appetitveränderungen und Mundtrockenheit.

### Kritische Würdigung

Es kann keine Effektivität von oralem CBE gezeigt werden. Die Autoren führen die Verschlechterung im Finger-Tapping-Test auf die starke Placebo-Wirkung zurück und nicht auf eine direkte Verschlechterung durch die Intervention. Dass die Patienten sich subjektiv besser fühlen, aber keine objektive Verbesserung im Tremor nachgewiesen werden kann, begründen die Autoren mit der psychogenen Wirkkomponente von THC. Die Autoren erwähnen zudem etwaige mit den angewandten Methoden nicht messbare Veränderungen und eine möglicherweise zu geringe Dosis. Die Dosis wird von 36 % ( $n = 5$ ) der Patienten nicht erreicht. Eine Limitation der Studie ist die fehlende Auswaschphase zwischen den Behandlungsphasen. Zudem ist die Stichprobengröße gering.

### Kavia et al. (2010)

#### Darstellung der Evidenz

Die RCT mit einem Evidenzgrad von 2 hat eine hohe methodische Qualität nach SIGN. Eingeschlossen werden  $n = 135$  Patienten mit überreaktiver Blase bei MS, darunter  $n = 37$  Männer und  $n = 98$  Frauen. Die Blasenfunktionsstörungen sind durch mindestens drei Inkontinenzepisoden innerhalb von fünf Tagen charakterisiert und nur unzureichend mit

Anticholinergika therapierbar. Die Dosis der anticholinergen Medikation soll seit mindestens zwei Wochen stabil sein. Ausschlusskriterien sind Harnwegsinfektionen, andere Ursachen für die überreaktive Blase als die MS-Erkrankung, Selbst-Katheterisierung, Cannabis-Konsum in der letzten Woche, Allergien gegen die Cannabis-Studienmedikation, psychiatrische und schwere Persönlichkeitsstörungen sowie eine positive Suchtanamnese. Außerdem werden Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Epilepsien und einem Fentanyl-, Levodopa- oder Sildenafil-Gebrauch ausgeschlossen. Die Patienten werden nach der Randomisierung in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe ( $n = 67$ ) erhält die Studienmedikation in Form eines Sativex-Sprays, die Kontrollgruppe ( $n = 68$ ) wird mit einem Placebo-Spray behandelt. Die Studie dauert zehn Wochen, dazu gehören zwei Baseline-Wochen und acht Behandlungswochen, deren erste zwei Wochen als Titrationsphase definiert sind.

Die aktive Studienmedikation ist ein Sativex-Spray, das pro Sprühstoß von 100  $\mu$ l 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthält. Erlaubt sind maximal acht Sprühstöße in drei Stunden und 48 Sprühstöße in 24 Stunden, eine vorgeschriebene Zieldosis gibt es nicht. Sowohl das Verum als auch das Placebo-Spray enthalten ein Pfefferminzöl, das den Geschmack überdecken soll, das Placebo-Spray gleicht dem Sativex zudem farblich.

Während der gesamten Studie sollen die Patienten täglich Tagebücher führen, darin enthalten sind die Medikamentendosis, die Anzahl der Inkontinenzepisoden, Harndrang, Nykturie und die Anzahl der verwendeten Inkontinenzeinlagen. Es finden fünf Begutachtungen statt. Die erste wird zu Studienbeginn durchgeführt, darauf folgen Begutachtungen nach der Baseline-Phase und nach der zweiten, fünften und achten Behandlungswoche. Zusätzlich werden die Patienten zu Studienbeginn und nach Behandlungsende körperlich untersucht und es werden Laboruntersuchungen sowie ein EKG durchgeführt. Während der Baseline-Phase und in der siebten und achten Woche wird außerdem für drei Tage das Einlagengewicht und das tägliche Urinvolumen gemessen.

Der primäre Endpunkt ist eine Veränderung in der Anzahl von Inkontinenzepisoden. Sekundäre Endpunkte erfassen Veränderungen im Harndrang, gemessen an Drangepisoden pro Tag, Veränderungen der Nykturie-Episoden pro Tag, die Einlagen-Anzahl pro Tag, Veränderungen der Symptomatik anhand des OBC-Fragebogens, Veränderungen im Urinvolumen, in der Anzahl der Entleerungen tagsüber sowie der Anzahl der Entleerungen in 24 Stunden. Außerdem wird das Gewicht der Einlagen gemessen und die Lebensqualität der Patienten am Ende der Studie wird anhand des i-QOL-Fragebogens evaluiert. Bei der fünften Begutachtung wird die PGIC-Skala bestimmt. UAW werden dokumentiert. 12,6 % der Patienten brechen die Studie vorzeitig ab. Die anticholinerge Medikation darf unverändert und in stabiler Dosierung weiter eingenommen werden. In der Vergleichsgruppe sind höhere Medikamentendosierungen zu beobachten als in der Sativex-Gruppe (Placebo: durchschnittlich 17,5 Sprühstöße täglich; Sativex: 8,91).

## Kapitel 5 Ergebnisse

Für das primäre Outcome ergibt sich kein signifikantes Ergebnis. In der Sativex-Gruppe beträgt die mittlere Veränderung -1,08 und in der Placebo-Gruppe -0,98. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,569$ ). Nicht signifikant sind auch die Ergebnisse für die täglichen Drangepisoden ( $p = 0,07$ ) und für den i-QOL ( $p = 0,166$ ), die Anzahl ( $p = 0,74$ ) und das Gewicht ( $p = 0,67$ ) der Inkontinenzeinlagen. Die anderen sekundären Outcomes hingegen zeigen signifikante Ergebnisse. So lassen sich signifikant weniger Nykturie-Episoden beobachten ( $p = 0,01$ ), auch im OBC-Fragebogen findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Sativex (-2,21) und Placebo (-1,05;  $p = 0,001$ ). Das Gleiche gilt für die Verringerung der Entleerungen tagsüber ( $p = 0,044$ ) und für die unter Sativex niedrigere Anzahl der Entleerungen innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden ( $p = 0,007$ ). Die PGIC-Skala ergibt ebenfalls eine signifikant von der Placebo-Medikation verschiedene Verbesserung unter Sativex ( $p = 0,005$ ). Bei der Auswertung der Nykturie-Episoden und des OBC-Fragebogens findet sich zusätzlich eine Abhängigkeit des Ansprechens vom jeweiligen Schweregrad der Erkrankung (je schwerer, desto besser).

Aufgrund von UAW brechen  $n = 10$  Patienten, davon  $n = 7$  aus der Sativex-Gruppe, die Studie vorzeitig ab.  $n = 3$  Patienten erleben schwere UAW, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen. Dazu gehören eine TIA-artige Attacke, eine hämorrhagische Cystitis und eine Dehydratation. Die Laborwerte verändern sich während der Studie nicht signifikant. Die häufigste beobachtete UAW ist Benommenheit ( $n = 12$  unter Sativex,  $n = 4$  unter Placebo), außerdem treten unter anderem Harnwegsinfektionen, Kopfschmerz und Erbrechen auf. Die meisten UAW werden als mild bis moderat bewertet.

### Kritische Würdigung

Dass das primäre Outcome, die Veränderung der Anzahl von Inkontinenzepisoden, kein signifikantes Ergebnis zeigt, führen die Autoren auf den großen Placeboeffekt zurück sowie auf die Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten unter anticholinerger Therapie Symptome einer überreaktiven Blase zeigen, also therapierefraktär und demnach eine besonders schwer zu behandelnde Gruppe seien. In der Placebo-Gruppe nehmen mehr Patienten zusätzliche Medikamente verbotenerweise ein, darunter Tolterodin, Oxybutynin und Prednisolon, was ein indirekter Hinweis auf die Wirkung von Sativex sein könnte. Dass es keine festgelegte Zieldosis gibt, erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

### Freeman et al. (2006)

#### Darstellung der Evidenz

Die Substudie von Zajicek et al. (2003) hat den Evidenzgrad 2 und eine geringe methodische Qualität gemäß SIGN. In dieser Studie wird die gleiche Stichprobe behandelt wie bei

Zajicek et al. (2003), ein zusätzliches Einschlusskriterium sind Dranginkontinenzepisoden, ein zusätzliches Ausschlusskriterium ist die permanente Katheterisierung. Dadurch werden  $n = 108$  Patienten ausgeschlossen, was zu einer Stichprobengröße von  $n = 522$  führt. Die Patienten erhalten die gleiche Intervention wie bei der 15-wöchigen Studie von Zajicek et al. (2003),  $n = 181$  Patienten aus der CBE-Gruppe (orales CBE: pro Kapsel 2,5 mg THC und 1,25 mg CBD) werden ausgewertet,  $n = 174$  aus der THC-Gruppe (2,5 mg THC) und  $n = 167$  aus der Placebo-Gruppe.

Das gesuchte Outcome der Substudie ist eine Verringerung der Dranginkontinenz-Episoden, gemessen an einem Tagebuch für einen Zeitraum von drei Tagen. Die Patienten sollen die Episoden-Anzahl am Anfang und am Ende der Studie festhalten. Zusätzlich sollen sie Fragen aus dem UKNDS und dem King's Health-Fragebogen beantworten. Im Rahmen der Studie von Zajicek et al. (2003) werden die Patienten in der letzten Studienwoche zu ihren Symptomen befragt. Bei einer Untergruppe werden ein 24-Stunden-Pad-Test und urodynamische Tests durchgeführt. Außerdem werden UAW in den unteren Harnwegen protokolliert.

Absolut zeigt sich eine signifikante Verbesserung für alle drei Gruppen (CBE: Veränderung um 38 %; 95% – *KI* [0,533; 0,712];  $z = -6,554$ ; THC: 33 %; 95% – *KI* [0,579; 0,767];  $z = -5,639$ ; Placebo: 18 %; 95% – *KI* [0,715; 0,945];  $z = -2,761$ ), relativ zu Placebo ergeben sich für beide Interventionen signifikante Verbesserungen (CBE:  $p = 0,005$ ; THC:  $p = 0,039$ ). Die Auswertung der Fragen aus der Studie von Zajicek et al. (2003) ergibt eine „Verbesserung der Blasenfunktion“ bei 44 % der CBE-Gruppe, 40 % der THC- und 33 % der Placebogruppe. Der King's Health-Fragebogen erbringt keine signifikanten Ergebnisse. Der 24-Stunden-Pad-Test, der bei  $n = 26$  Patienten durchgeführt wird, zeigt eine Verbesserung von durchschnittlich 43,9 ml in den Interventionsgruppen gegenüber einer Verbesserung von 8,3 ml unter Placebo (Unterschied: 52,1 ml; 95% – *KI* [13,4; 90,9];  $p = 0,001$ ). Die Urodynamik-Messungen ergeben inkonsistente und nicht signifikante Ergebnisse.

UAW sind vor allem Harnwegsinfekte, davon werden in der CBE-Gruppe bei  $n = 33$ , in der THC-Gruppe bei  $n = 35$  und in der Placebo-Gruppe bei  $n = 42$  Patienten Ereignisse berichtet. Harnverhalt tritt bei  $n = 2$  Patienten unter THC auf und bei  $n = 3$  Patienten unter Placebo.

### Kritische Würdigung

Die Gruppen sind vor Interventionsbeginn verschieden, denn die Dranginkontinenz-Episoden sind ungleich verteilt. Die Fragen zu Blasenbeschwerden aus der Studie von Zajicek et al. (2003) beantworten 94 % der Befragten, 75 % beantworten die Fragen zu Inkontinenz. In der CBE-Gruppe zeigen sich bei 42 % der Patienten Inkontinenz, in der THC-Gruppe bei 70,4 % und in der Placebo-Gruppe 66,1 %. Die Analyse wird durch die hohe Drop-

Out-Rate von 51 % erschwert, nur die Daten der  $n = 255$  Patienten, die am Ende der Studie vollständig vorhanden sind, werden analysiert. Die Autoren halten eine dadurch hervorgerufene Verzerrung für unwahrscheinlich, weil dies für alle Gruppen der Fall sei. Für den King's Health-Fragebogen werden keine konkreten Ergebnisse berichtet. Zudem ist dieser Fragebogen, wie in Kapitel 2.4.4 beschrieben, primär für Frauen ausgelegt, findet hier aber bei allen Patienten Anwendung.

### **5.5.3 Zusammenfassung der Evidenz**

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und sieben Einzelstudien eingeschlossen (Koppel et al., 2014; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003; Vaney et al., 2004; Collin et al., 2010; Fox et al., 2004; Kavia et al., 2010; Freeman et al., 2006). Verabreicht werden im Placebo-kontrollierten Vergleich CBE-Spray in zwei Studien, orales CBE in drei Studien und orales synthetisches THC. Zajicek et al. (2003) und Freeman et al. (2006) behandeln die gleiche Studienpopulation mit derselben Medikation.

Wade et al. (2004) behandeln  $n = 160$  Patienten mit CBE-Spray, das pro Anwendung 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthält (maximal: 120 mg THC täglich) für sechs Wochen. Es kann kein signifikanter Effekt sowohl auf Tremor als auch auf Blasenfunktionsstörungen nachgewiesen werden. Bei Zajicek et al. (2003) erhalten  $n = 630$  Patienten orales CBE mit 2,5 mg THC und 1,25 mg CBD oder 2,5 mg orales synthetisches THC für 14 Wochen. Es findet sich keine signifikante Verbesserung von Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS. Vaney et al. (2004) wenden bei  $n = 57$  Patienten orales CBE, bestehend aus THC und CBD, für 14 Tage an und können keine signifikante Wirksamkeit für die Indikationen Tremor und Blasenfunktionsstörungen finden. Collin et al. (2010) verabreichen  $n = 337$  Patienten für 14 Wochen ein CBE-Spray mit 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Anwendung (maximal: 24 Anwendungen innerhalb von 24 Stunden), für Tremor und Blasensymptome zeigen sich keine signifikanten Verbesserungen. Fox et al. (2002) behandeln  $n = 14$  Patienten mit oralem CBE mit 2,5 mg THC (maximal: 2,5 mg  $\text{kg}^{-1}$ ) für zwei Wochen im Hinblick auf Tremor. Es kann keine signifikante Besserung nachgewiesen werden. Die Studie von Kavia et al. (2010) untersucht Blasenfunktionsstörungen bei  $n = 135$  Patienten mit CBE-Spray (2,7 mg THC und 2,5 mg CBD; maximal: 48 Anwendungen in 24 Stunden) acht Wochen lang und kann für einige sekundäre Outcomes, wie Nykturie und durch Patientenangaben gestützte Scores, signifikante Ergebnisse berichten. Freeman et al. (2006), eine Substudie zu Blasensymptomen von Zajicek et al. (2003), finden signifikante Verbesserungen in einem klinischen Test und eine Reduktion von Dranginkontinenzepisoden.

UAW werden von allen sechs Studien dokumentiert, Kavia et al. (2010) berichten drei schwerwiegende UAW, Collin et al. (2010) 15 und Zajicek et al. (2003) findet keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die restlichen UAW werden als mild bis moderat

bezeichnet.

## **5.6 Glaukom**

### **5.6.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Es wird eine systematische Übersichtsarbeit gefunden (Whiting et al., 2015). Diese Metaanalyse hat den Evidenzgrad 1 und ein niedriges Risiko für Verzerrungen nach ROBIS, außerdem ist sie gemäß SIGN qualitativ hochwertig. Whiting et al. (2015) durchsuchen 28 Datenbanken, darunter auch Medline, PubMed, Embase und PsychINFO. Eingeschlossen werden RCT, die bei erhöhtem intraokulärem Druck bei Glaukom Cannabinoide mit Standardtherapien, Placebo oder keiner Therapie vergleichen.

### **5.6.2 Einzelstudien**

**Tomida et al. (2006)**

#### **Darstellung der Evidenz**

Die einzige eingeschlossene Studie Tomida et al. (2006) hat den Evidenzgrad 2 und ist gemäß der Bewertung von SIGN von niedriger Qualität. In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie werden Patienten mit erhöhtem IOP oder mit frühem primärem Offenwinkelglaukom und leichter Gesichtsfeldeinschränkung ( $MD < 6$  dB) sowie einem unbehandelten Augeninnendruck zwischen 24 mmHg und 26 mmHg auf mindestens einem Auge untersucht. Es werden  $n = 6$  männliche Patienten eingeschlossen. Jegliche andere Glaukom-Medikation soll von den Patienten vier bis sechs Wochen vor Studienbeginn und während des fünfwöchigen Studienverlaufs abgesetzt werden.

Die Intervention besteht aus vier Einzeldosen eines oromukosalen Sprays mit entweder 5 mg THC, 20 mg CBD, 40 mg CBD pro Dosis oder Placebo. Vier Sprühstöße à 100  $\mu$ l, angewandt alle fünf Minuten, ergeben eine Dosis. Es gibt vier Behandlungstage, an denen die Studienmedikation jeweils um 8 Uhr morgens verabreicht wird. Zwischen den Behandlungstagen liegt jeweils eine Woche. Evaluiert werden die Patienten an den vier Behandlungstagen, eine Woche vor Interventionsbeginn und eine Woche nach der letzten Intervention.

Der primäre Endpunkt ist definiert als eine Änderung des intraokulären Druckes. Der Druck wird an jedem Behandlungstag vor der Medikamentengabe und eine, zwei, drei, vier, sechs und 12 Stunden danach immer zweimal gemessen. Aus den jeweils zwei Werten wird der Durchschnitt ermittelt und analysiert. Als sekundären Endpunkt wird das Auftreten von



systemischen und okulären UAW gewählt. Dazu werden Blutdruck und Herzfrequenz eine halbe Stunde nach Medikamentenapplikation und bis zweieinhalb Stunden alle 30 Minuten gemessen, danach jede Stunde bis sechs Stunden nach Applikation sowie nach 12 Stunden. Zusätzlich wird das Gesichtsfeld zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme untersucht. Statistisch werden die Daten mittels t-Test für verbundene Stichproben ausgewertet.

Für das primäre Outcome zeigt sich zwei Stunden nach Medikamentengabe bei 5 mg THC eine signifikante Verringerung des intraokulären Druckes gegenüber Placebo (nach zwei Stunden: IOP 23,5 mmHg bei 5 mg THC; IOP 27,37 mmHg bei Placebo;  $p = 0,026$ ). Dies ist bei CBD nicht zu beobachten, nach vier Stunden bei 40 mg CBD ist der Augeninnendruck sogar höher als unter Placebo-Behandlung (IOP 25,92 mmHg bei 40 mg CBD; IOP 23,21 mmHg bei Placebo;  $p = 0,028$ ).

Alle UAW werden als moderat oder mild beschrieben. Insgesamt erleben unter THC 50 %, unter 20 mg CBD 33 %, unter 40 mg CBD 83 % und unter Placebo 33 % mindestens eine UAW. Moderate UAW ( $n = 1$  mit Schwindel und  $n = 1$  mit Hypotension) zeigen sich unter 5 mg THC. Die restlichen UAW, zum Beispiel Beschwerden in der Mundhöhle ( $n = 1$  unter 5 mg THC;  $n = 3$  unter 40 mg CBD und  $n = 1$  unter Placebo) oder Benommenheit ( $n = 1$  unter 5 mg THC und  $n = 1$  unter 20 mg CBD) lassen keine Aussage über ein vermehrtes Auftreten in einer bestimmten Gruppe zu. Bei den Blutdruckmessungen findet sich bei 40 mg CBD ein signifikanter Blutdruckanstieg nach 60 Minuten ( $p = 0,024$ ) und nach 90 Minuten ( $p = 0,014$ ). Die Messungen der Herzfrequenz zeigen bei 5 mg THC eine Erhöhung nach 90 Minuten ( $p = 0,027$ ).

### Kritische Würdigung

Die Autoren bezeichnen die Ergebnisse als klinisch nicht relevant. Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf. So sind Details über Randomisierung und Zuweisung zu den vier verschiedenen Gruppen sowie die Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen nicht angegeben. Daten zur Gesichtsfeldmessung zwei Stunden nach Medikamentengabe fehlen. Es gibt außerdem Unstimmigkeiten zwischen Text und Tabelle: Im Text wird ein IOP von 27,37 mmHg unter Placebo nach zwei Stunden angegeben, in der Tabelle hingegen werden 26,25 mmHg berichtet. Die Stichprobengröße ist mit nur  $n = 6$  Studienteilnehmern zu gering, außerdem werden ausschließlich Männer untersucht und die Studienmedikation wird nur vier Mal verabreicht.

### 5.6.3 Zusammenfassung der Evidenz

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und eine Einzelstudie eingeschlossen (Whiting et al., 2015; Tomida et al., 2006). Tomida et al. (2006) behandeln  $n = 6$  Patienten mit

erhöhtem IOP mit einem Spray mit entweder 5 mg THC, 20 CBD oder 40 mg CBD für vier Tage und finden keine klinisch relevante Änderung des IOP. UAW werden als mild bis moderat eingestuft.

## 5.7 Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom

### 5.7.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit (Volz et al., 2016) und durch manuelle Suche eine RCT von Wong et al. (2012) gefunden. Die Übersichtsarbeit hat den Evidenzgrad 1, ist von hoher methodischer Qualität und besitzt ein niedriges Risiko für Verzerrungen. In dieser Übersichtsarbeit soll die bestehende Datenlage zu therapeutisch angewandten Cannabinoiden im Hinblick auf Nutzen, Verträglichkeit und Sicherheit bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom und chronischer Pankreatitis dargestellt werden. Es wird nach Vergleichen mit etablierten Therapien, Placebo oder keiner Therapie gesucht. Dabei werden die beiden Datenbanken Central und PubMed durchsucht. Es wird nur eine Studie eingeschlossen (Naftali et al., 2013). Im Literaturverzeichnis der Übersichtsarbeit findet sich eine andere Zitation (Naftali et al., 2014), eine Korrespondenz mit dem Autor ergibt jedoch Naftali et al. (2013) als in der Arbeit ausgewertete Studie. Naftali et al. (2013) untersuchen die Indikation *Morbus Crohn*, Wong et al. (2012) die Indikation *Reizdarmsyndrom*.

### 5.7.2 Einzelstudien

#### Naftali et al. (2013)

##### Darstellung der Evidenz

Diese randomisiert kontrollierte Studie hat einen Evidenzgrad von 2 und ist nach der SIGN-Bewertung von akzeptabler Qualität. Es werden  $n = 21$  Patienten mit Morbus Crohn über einen Zeitraum von zehn Wochen untersucht, davon  $n = 12$  Männer und  $n = 9$  Frauen, im Alter von 20 Jahren oder älter. Die Patienten haben einen CDAI zwischen 200 und 400 Punkten und sind therapierefraktär im Hinblick auf mindestens eines der Standardmedikamente Mesalamin, Kortikosteroide, Thiopurine, Methotrexat und anti-TNF $\alpha$ . Ausgeschlossen werden Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Strikturen und Abszessen, abdominalchirurgischen Eingriffen in den letzten drei Monaten, Schwangerschaft, psychiatrischen Vorerkrankungen sowie Substanzabhängigkeit und Cannabisgebrauch in der Anamnese. Die Patienten nehmen ihre Standardmedikation konstant weiter bei seit einem Monat stabiler Dosierung, nur Kortikosteroide werden wenn möglich reduziert.

## Kapitel 5 Ergebnisse

Nach Randomisierung werden die Patienten in eine Interventionsgruppe ( $n = 11$ ) und eine Placebo-Gruppe ( $n = 10$ ) aufgeteilt. Die Intervention besteht aus zwei THC-Zigaretten pro Tag. Eine Zigarette enthält 0,5 g getrocknete Cannabis-Blüten, der THC-Gehalt beträgt 115 mg. Die Anwendungsdauer beträgt acht Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Auswaschphase. Die Placebogruppe erhält Zigaretten von identischem Aussehen ohne THC ( $< 0,4$  mg). Der primäre Endpunkt ist eine Remission, definiert durch einen CDAI von 150 Punkten oder weniger. Sekundäre Endpunkte sind eine Reduktion des CDAI um 100 Punkte, eine Verringerung des C-reaktiven Proteins (CRP) um mindestens  $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$  und eine Verbesserung der Lebensqualität anhand des Short-Form-36 (Verbesserung um mindestens 50 Punkte).

Die Patienten werden in der ersten, zweiten, achten und zehnten Woche anamnestiziert und untersucht, es werden Blutproben entnommen und ein CDAI erhoben. Zusätzlich erhalten die Patienten in der ersten und achten Woche Fragebögen zu Lebensqualität und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Von  $n = 22$  randomisierten Patienten scheidet einer aus, bevor er eine Intervention erhalten hat, die restlichen  $n = 21$  Patienten werden analysiert.

Für das primäre Outcome findet sich kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,43$ ), bei fünf Patienten aus der Interventions- und einem aus der Placebogruppe ist eine Remission zu beobachten. Für den sekundären Endpunkt CDAI-Reduktion um 100 Punkte zeigt sich eine signifikante Veränderung ( $p = 0,05$ ),  $n = 10$  Patienten aus der Interventions- und  $n = 4$  Patienten aus der Placebogruppe erleben eine CDAI-Reduktion um mehr als 100 Punkte. Dabei beträgt die mittlere Reduktion des CDAI  $177 \pm 80$  unter THC und  $66 \pm 98$  unter Placebo. Drei steroidabhängige Patienten setzen im Laufe der Studie die Steroide ab, am Ende nimmt kein Patient der THC-Gruppe mehr Steroide ein. Außerdem können zwei Patienten ihre Opioid-Medikation absetzen. Die Lebensqualität verbessert sich unter THC signifikant ( $p = 0,04$ ). In der THC-Gruppe zeigt sich eine Verbesserung um 28 Punkte von 68 auf 96 Punkte ( $p = 0,05$ ) im Short-Form-36, in der Placebogruppe hingegen um acht Punkte von 71 auf 79 Punkte ( $p = 0,5$ ). Die Laboruntersuchungen erbringen kein signifikantes Ergebnis, die CRP-Verringerung um  $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$  oder mehr beträgt  $n = 3$  unter THC und  $n = 2$  unter Placebo ( $p = 0,43$ ).

Störende UAW unterscheiden sich in ihrem Vorkommen nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Dazu gehören Schwindel ( $p = 0,3$ ), Schläfrigkeit ( $p = 0,5$ ), Konzentrationsstörungen ( $p = 0,3$ ), Gedächtnisverlust ( $p = 0,4$ ), Benommenheit ( $p = 0,9$ ) und Verwirrung ( $p = 0,4$ ). Positive Nebenwirkungen wie Schmerzreduktion ( $p = 0,001$ ), Appetitsteigerung ( $p = 0,008$ ) und Zufriedenheit ( $p = 0,002$ ) hingegen sind in der THC-Gruppe häufiger. Es zeigen sich keine Entzugssymptome nach Absetzen der Cannabis-Medikation.

## **Kritische Würdigung**

Die Autoren führen das nicht signifikante Ergebnis für den primären Endpunkt auf die geringe Stichprobengröße zurück. Sie betonen jedoch die signifikante Verbesserung im CDAI um 100 Punkte (sekundäres Outcome). Außerdem sehen die Autoren ein gesundheitliches Problem in der Applikationsform Rauchen. Dies solle in zukünftigen Studien durch orale Cannabinoide ersetzt werden. Limitierend ist laut Autoren auch der Mangel an objektiven Nachweismöglichkeiten der Verbesserung der Symptome sowie der schnelle Rückfall nach Absetzen der Studienmedikation. Die Studiendauer ist sehr kurz und die Stichprobengröße gering. THC könnte aufgrund seiner psychotropen Wirkung die subjektiv messbaren Ergebnisse verzerrt haben.

Die Autoren der Übersichtsarbeit Volz et al. (2016) bemängeln eine unzureichende Studienlage. Sie empfehlen, Cannabinoide nur bei Morbus Crohn und nur wenn alle etablierten Therapien ausgeschöpft sind als „individuellen Heilversuch“ einzusetzen. Es können jedoch auch keine Aussagen zu Langzeitwirkungen und potentiellen Gefahren einer länger andauernden Anwendung getroffen werden. Die Autoren weisen außerdem auf den Verdacht hin, Cannabis könne Pankreatitiden auslösen. Auch diese Hypothese müsse mit qualitativ hochwertigen RCT überprüft werden.

## **Wong et al. (2012)**

### **Darstellung der Evidenz**

Die durch manuelle Suche gefundene RCT von Wong et al. (2012) hat einen Evidenzgrad von 2 und ist gemäß der SIGN-Bewertung akzeptabel. In dieser Arbeit werden  $n = 36$  Patienten, davon  $n = 2$  Männer und  $n = 34$  Frauen, mit Reizdarmsyndrom mit Diarrhöen in einer US-amerikanischen Klinik untersucht. Die Diagnose erfolgt gemäß der Rom-III-Kriterien. Die ansonsten gesunden Patienten zwischen 12 und 69 Jahren haben einen BMI zwischen 21 und  $56 \text{ kg m}^{-2}$  ( $n = 2$  mit BMI größer als  $40 \text{ kg m}^{-2}$ ). Sekundäre Gründe für die Diarrhöen werden im Vorfeld ausgeschlossen.

Die Behandlung erfolgt mit oralem Dronabinol. Nach Randomisierung erhält eine Gruppe 2,5 mg Dronabinol ( $n = 10$ ), die andere Gruppe 5 mg Dronabinol ( $n = 13$ ) jeweils zweimal pro Tag. Eine dritte Gruppe erhält Placebo ( $n = 13$ ). Eingenommen wird die Medikation mit Wasser morgens in der Klinik und abends zu Hause. Die Studiendauer beträgt 48 Stunden, demnach gibt es vier Medikamentengaben.

Gemessen wird die Darm-Transitzeit unter Dronabinol-Einfluss. Dazu wird eine szintigrafische Methode angewandt. Zusätzlich wird den Patienten für eine Genanalyse Blut abgenommen. Hierbei werden FAAH und CNR1 (für den Cannabinoidrezeptor 1 kodierendes

Gen) analysiert. Wong et al. (2012) gehen aufgrund der Inaktivierung des Anandamids durch FAAH davon aus, dass eine FAAH-Reduktion zu erhöhten Anandamid-Konzentrationen an den Synapsen führt, was eine verstärkte Wirkung exogen zugeführter Cannabinoide, wie hier Dronabinol, nach sich ziehen könnte (Chiang et al., 2004). Es werden je zwei Genotyp-Untergruppen bestimmt: CC und CC/TT bei CNR1, CA/AA und CC bei FAAH. Der primäre Endpunkt ist die Colon-Transitzeit über 24 Stunden (geometric centre; GC24). Sekundäre Outcomes sind die Colon-Transitzeit über 48 Stunden (GC48), die Entleerung des Colon ascendens, die Magenentleerung und die Füllung des Colons über sechs Stunden. Die Colon-Füllung über sechs Stunden soll die Dünndarmpassage messen. Magenentleerung und Entleerung des Colon ascendens werden in Halbwertszeiten ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) angegeben. Die Werte werden mit vor der Intervention gemessenen Transitzeiten verglichen. Alle randomisierten Patienten werden analysiert.

Bezüglich der Transitzeiten zeigt Dronabinol keine Wirkung, sowohl Magenentleerung ( $p = 0,88$ ) als auch Dünndarmpassage ( $p = 0,76$ ) und Colonpassage (gesamt:  $p = 0,23$ ;  $p = 0,16$  für 2,5 mg Dronabinol gegenüber Placebo;  $p = 0,53$  für 5 mg Dronabinol gegenüber Placebo) weisen keine signifikanten Ergebnisse auf.

Die pharmakogenetische Komponente der Studie ergibt für FAAH keine signifikanten vom Gen abhängigen Unterschiede im Effekt von Dronabinol ( $p = 0,46$ ). Für CNR1 finden sich in beiden Genotyp-Untergruppen verschiedene Ergebnisse. Während in der CC-Gruppe keine genabhängigen Differenzen detektiert werden können, zeigt sich bei der CT/TT-Gruppe eine Verlangsamung der Darmpassage bei 2,5 und 5 mg Dronabinol gegenüber der Placebo-Gruppe, die Ergebnisse sind jedoch auch nicht signifikant ( $p = 0,14$  bei prä-post-GC24). Ein Patient bricht die Studie aufgrund von UAW ab, ansonsten unterscheiden sich die UAW zwischen Interventions- und Placebogruppe nicht.

### Kritische Würdigung

Es kann kein signifikanter Effekt von Dronabinol auf die Darm-Transitzeit nachgewiesen werden, was die Autoren auf eine möglicherweise zu geringe Dosis zurückführen. Zudem geben sie zu bedenken, Dronabinol könnte ungeeignet sein, da es unselektiv an CB1- und CB2-Rezeptoren bindet (Esfandyari et al., 2007). Die Autoren empfehlen in Zukunft ein CB1-Selektives Pharmakon. Auch die Genanalyse erbringt keine signifikanten Ergebnisse. Die Studiendauer ist mit nur vier Medikamentengaben sehr gering und die Stichprobe klein. Die Zuweisung nach der Randomisierung ist nicht klar beschrieben. Es fehlen die  $p$  – Werte zu GC24 und GC48, sowie zu Details der Genanalyse. Auch das Auftreten von UAW und deren Verteilung in den verschiedenen Gruppen werden nicht detailliert berichtet. Außerdem sind fast alle Studienteilnehmer weiblich. Es werden keine Aussagen zu Krankheitssymptomen getroffen.

### **5.7.3 Zusammenfassung der Evidenz**

Es werden eine systematische Übersichtsarbeit und zwei Einzelstudien eingeschlossen (Volz et al., 2016; Naftali et al., 2013; Wong et al., 2012). Darin werden Cannabis-Zigaretten und orales synthetisches THC erprobt und mit Placebo verglichen.

Naftali et al. (2013) behandeln acht Wochen lang  $n = 21$  Patienten mit Morbus Crohn mit zwei Cannabis-Zigaretten pro Tag (pro Zigarette: 115 mg THC) und können keine Remission nachweisen. Es zeigt sich jedoch eine signifikante Reduktion des CDAI um 100 Punkte. Bei Wong et al. (2012) werden  $n = 36$  Patienten mit Reizdarmsyndrom mit entweder 2,5 oder 5 mg oralem THC (Dronabinol) innerhalb von 48 Stunden behandelt. Die Colon-Transitzeiten ergeben keine signifikanten Veränderungen. UAW sind bei Wong et al. (2012) nicht signifikant zwischen den Gruppen verschieden, Gleiches wird auch von Naftali et al. (2013) berichtet.

## Kapitel 6

# Diskussion und Schlussfolgerungen

In diesem Kapitel erfolgt die Beantwortung der Fragestellung für die einzelnen Indikationen. Anschließend wird die fehlende Evidenz identifiziert und ein Ausblick in die Zukunft gegeben.

### 6.1 Beantwortung der Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Evidenz zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabis-Arzneimitteln bei Menschen anhand einer ausführlichen Literaturrecherche zu identifizieren und auszuwerten. Zunächst werden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Nur systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen und randomisiert-kontrollierte Studien werden inkludiert. Es werden die Datenbanken Medline, Pubmed, Embase sowie PsychINFO durchsucht, außerdem wird eine manuelle Suche durchgeführt. Die Suchbegriffe werden anhand der MeSH-Schlagworte festgelegt. Die Recherche erfolgt in mehreren Schritten, an eine initiale Globalrecherche schließt sich eine Aktualisierungsrecherche an. Die gefundenen Studien werden auf die vordefinierten Einschlusskriterien geprüft und eingeschlossene Arbeiten anhand ihrer methodischen Qualität bewertet. Dazu werden standardisierte Instrumente wie die ROBIS-Checkliste von Whiting et al. (2016) und die SIGN-Checkliste für Systematische Reviews herangezogen (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017). Zur Bewertung der Einzelstudien werden ebenfalls SIGN-Checklisten verwendet. Zudem werden die Studien bezüglich ihres Evidenzgrades eingestuft (Howick et al., 2011a). Die Darstellung erfolgt in Form von Evidenztabelle. Die Studien werden nach dem PICO-Format beschrieben und die Evidenz wird zusammengefasst. Dabei werden die Arbeiten nach Patienten (Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten), Interventionen (Studienmedikation), Kontrolle (Vergleichsmedikation) und Outcomes untersucht.

Stärken dieser Arbeit sind die umfangreiche Literaturrecherche mehrerer Datenbanken

## Kapitel 6 Diskussion und Schlussfolgerungen

und die ausführliche Aufbereitung der bestehenden Evidenz, die anhand standardisierter Bewertungsinstrumente vorgenommen wird. Limitationen bestehen vor allem darin, dass ausschließlich RCT eingeschlossen werden, wodurch andere Studientypen nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren könnten einzelne Studien in der Recherche aufgrund des Aufbaus der Fragestellung und der Suchstrategie nicht gefunden werden, auch unpublizierte und nach dem Recherchezeitraum publizierte Studien werden nicht inkludiert.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabis-Arzneimitteln kann für die Indikationen Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dystonie, Epilepsie, Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, Epilepsie, Glaukom, Morbus Crohn und dem Reizdarmsyndrom nicht ausreichend belegt werden. Dies liegt zum einen daran, dass in den meisten Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gefunden werden können. Zum anderen ist die Datenlage unzureichend. Gründe für die ungenügende Evidenz sind die geringe Anzahl an Studien zu den einzelnen Indikationen und die zumeist mangelhafte Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und der Einzelstudien. In den Tabellen 6.1 und 6.2 ist die Qualität der Einzelstudien und der Übersichtsarbeiten dargestellt.

TABELLE 6.1: Qualität der Übersichtsarbeiten.

Referenz	OCEBM	SIGN	ROBIS
Whiting et al. (2015)	1	hoch	niedrig
Volz et al. (2016)	1	hoch	niedrig
Gloss und Vickrey (2014)	1	hoch	niedrig
Koppel et al. (2014)	3	akzeptabel	hoch
Andrzejewski et al. (2016)	4	niedrig	hoch

Diese Tabelle zeigt die methodische Qualität der Übersichtsarbeiten nach SIGN und den Evidenzgrad nach OCEBM, sowie das Risiko für Verzerrungen nach ROBIS.

In keiner einzigen der eingeschlossenen Studien erfolgt ein Vergleich mit einer aktiven Medikation, meist nehmen die Patienten ihre Standardtherapie zusätzlich zum untersuchten Cannabinoid ein. Dies könnte die Ergebnisse verfälscht haben, da die zusätzlichen Medikamente sowohl in der Dosierung variieren, als auch aus unterschiedlichen Substanzen bestehen. Kritisch zu sehen ist auch, dass einige Studien schon über zehn Jahre alt sind. Da sich die Standardmedikamente für die untersuchten Krankheiten über die Zeit weiterentwickelt haben und stetig neue Leitlinien erstellt werden, könnte dies, da die Standardmedikamente in den Studien oft zusätzlich gegeben werden, zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen.



TABELLE 6.2: Qualität der Einzelstudien.

Indikation	Referenz	OCEBM	SIGN
Morbus Parkinson	Carroll et al. (2004)	2	akzeptabel
	Sieradzan et al. (2001)	2	niedrig
	Chagas et al. (2014)	3	niedrig
Chorea Huntington	Curtis et al. (2009)	2	akzeptabel
	López-Sendón Moreno et al. (2016)	2	niedrig
	Consroe et al. (1991)	2	niedrig
Dystonien	Zadikoff et al. (2011)	2	niedrig
	Fox et al. (2002)	2	niedrig
Multiple Sklerose	Kavia et al. (2010)	2	hoch
	Wade et al. (2004)	2	hoch
	Zajicek et al. (2003)	2	hoch
	Vaney et al. (2004)	2	akzeptabel
	Fox et al. (2004)	2	akzeptabel
	Freeman et al. (2006)	2	niedrig
	Collin et al. (2010)	3	niedrig
	Tomida et al. (2006)	2	niedrig
Morbus Crohn	Naftali et al. (2013)	2	akzeptabel
Reizdarmsyndrom	Wong et al. (2012)	2	akzeptabel

Diese Tabelle zeigt die methodische Qualität der inkludierten Studien nach SIGN und den Evidenzgrad nach OCEBM.

Ein weiterer Kritikpunkt sind die verschiedenen Applikationsformen der Cannabis-Studienmedikation. So werden die Cannabinoide oral, inhalativ oder oromukosal verabreicht, wodurch die Dosierungen aufgrund unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten schwer vergleichbar sind. Auch die untersuchten Cannabis-Arzneimittel beinhalten verschiedene Substanzen: Es werden sowohl pflanzliche, als auch synthetische Einzel- und Kombinationspräparate eingesetzt. Tabelle 6.3 gibt einen Überblick über die einzelnen Präparate und Dosierungen in den Einzelstudien.

Es können keine Aussagen zu Effekten über längere Zeiträume gemacht werden, da die Studien nur sehr begrenzte Studienzeiträume aufweisen. Auch zu unterschiedlichen Patientengruppen ist die Evidenz stark eingeschränkt: Sowohl geschlechts- als auch altersspezifische Wirkungen von Cannabinoiden werden in den Studien nicht untersucht. So werden in den meisten Studien Menschen jeglichen Alters und Geschlechts eingeschlossen, Informationen zu Analysen von Unterschieden finden sich nicht.

Ein weiteres Problem sind die geringen Fallzahlen. Einige Studien schließen so wenige Patienten ein, dass keine validen Aussagen abgeleitet werden können. Um die Symptome der einzelnen Erkrankungen einzustufen, werden, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, in den Studien zahlreiche verschiedene Skalen und Messinstrumente angewandt, was eine Vergleichbarkeit weiterhin erschwert. Außerdem sind einige der Skalen rein subjektiv.

## Kapitel 6 Diskussion und Schlussfolgerungen

TABELLE 6.3: Dosierungen in den eingeschlossenen Studien.

Indikation	Anwendung	Dosierung	Studie
<b>Morbus Parkinson</b>	oral	Cannador: 2,5 mg THC + 1,25 mg CBD; max. 0,25 mg kg <sup>-1</sup> THC tgl.	Carroll et al. (2004)
	oral	Nabilon: 0,3 mg kg <sup>-1</sup> THC tgl.	Sieradzan et al. (2001)
	oral	75 mg CBD oder 300 mg CBD tgl.	Chagas et al. (2014)
<b>Chorea Huntington</b>	oromukosal	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD; max. 12 Anwendungen tgl.	López-Sendón Moreno et al. (2016)
	oral	10 mg kg <sup>-1</sup> CBD tgl.	Consroe et al. (1991)
	oral	Nabilon: 1 mg THC oder 2 mg THC tgl.	Curtis et al. (2009)
<b>Dystonie</b>	oral	Dronabinol: 2,5 mg THC; max. 15 mg THC tgl.	Zadikoff et al. (2011)
	oral	Nabilon: 0,03 mg kg <sup>-1</sup> THC (Einzeldosis)	Fox et al. (2002)
<b>Tremor und Blasen-funktionsstörungen bei MS</b>	oromukosal	Sativex: 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD; max. 120 mg THC tgl.	Wade et al. (2004)
	oromukosal	Sativex: 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD; max. 48 mal in 24 Stunden	Kavia et al. (2010)
	oromukosal	2,7 mg THC + 2,5 mg CBD; max. 24 mal in 24 Stunden	Collin et al. (2010)
	oral	2,5 mg THC + 1,25 mg CBD oder 2,5 mg THC ; max. 25 mg THC	Zajicek et al. (2003);
	oral	2,5 mg THC + 0,9 mg CBD; max. 30 mg THC tgl.	Freeman et al. (2006)
	oral	Cannador: 2,5 mg THC; max. 0,125 mg kg <sup>-1</sup> THC 2 mal tgl.	Vaney et al. (2004) Fox et al. (2004)
<b>Glaukom</b>	oromukosal	5 mg THC oder 20 mg CBD oder 40 mg CBD	Tomida et al. (2006)
<b>Gastroenterologie</b>	inhalativ	2 Zigaretten tgl. (115 mg THC pro Zigarette)	Naftali et al. (2013)
	oral	Dronabinol: 2,5 mg oder 5 mg THC 2 mal tgl.	Wong et al. (2012)

Diese Tabelle zeigt die verschiedenen Medikamente, Dosierungen und Applikationsformen, die in den in Kapitel 5 eingeschlossenen Studien verwendet werden, sortiert nach den einzelnen Indikationen.

Viele Studien bedienen sich eines Crossover-Designs. Um Carry-over-Effekte, also ein Überlappen der Medikamentenwirkung der beiden Studienphasen, zu vermeiden, müssten diese ausreichend lange Auswaschphasen einkalkulieren (Wellek und Blettner, 2012). Dies wird nicht in allen Studien thematisiert. **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen** zur Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit werden in den Studien häufig rein deskriptiv behandelt und unterliegen keiner statistischen Analyse, was die Vergleichbarkeit erschwert. Es ist nicht immer klar abgrenzbar, ob die unerwünschten Symptome tatsächlich durch die Studienmedikation ausgelöst werden. Zudem definieren die Autoren häufig nicht klar, welche Symptome als schwere, milde oder moderate Nebenwirkungen bezeichnet werden können.

Tabelle 6.4 gibt einen Überblick über eine Auswahl der am häufigsten in den Studien untersuchten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Hinzu kommt, dass zahlreiche Studien von Pharmafirmen mitfinanziert sind, die die Cannabis-Arzneimittel herstellen.

TABELLE 6.4: Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den Studien.

Untersuchte unerwünschte Wirkung	Referenz
Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit	Carroll et al. (2004), Sieradzan et al. (2001), Curtis et al. (2009), Fox et al. (2002), Wade et al. (2004), Collin et al. (2010), Fox et al. (2004), Kavia et al. (2010)
Schwindel	Sieradzan et al. (2001), López-Sendón Moreno et al. (2016), Zadikoff et al. (2011), Wade et al. (2004), Zajicek et al. (2003), Vaney et al. (2004), Collin et al. (2010), Tomida et al. (2006)

(Fortsetzung folgt)

## Kapitel 6 Diskussion und Schlussfolgerungen

TABELLE 6.4 (Fortsetzung)

Untersuchte unerwünschte Wirkung	Referenz
Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen	Sieradzan et al. (2001), Zadikoff et al. (2011), Fox et al. (2002), Tomida et al. (2006)
Wahrnehmungsstörungen	Sieradzan et al. (2001), Zadikoff et al. (2011)
Gedächtnisstörungen	Curtis et al. (2009), Fox et al. (2004)
Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen	López-Sendón Moreno et al. (2016), Wade et al. (2004), Vaney et al. (2004)
Schlafstörungen	Zadikoff et al. (2011)
Stimmungsveränderungen, Suizidalität	Collin et al. (2010), Fox et al. (2004)

Diese Tabelle zeigt die in den Studien am häufigsten beobachteten UAW. Dabei ist zu beachten, dass diese in den meisten Studien rein deskriptiv evaluiert werden.

Die **Outcomes** der Studien sind sehr heterogen und nicht in allen Studien klar definiert. Tabelle 6.5 gibt einen Überblick über die in den Studien festgelegten Outcomes.

TABELLE 6.5: In den Studien untersuchte Outcomes.

Erkrankung	Referenz	Primäres Outcome	Sekundäre Outcomes
<b>Morbus Parkinson</b>	Carroll et al. (2004)	Veränderung UPDRS Teil IV	Fragebögen, Tagebücher, ADL-Skala, Dyskinesie-Skalen (Rush, Bain), Zeichen-Test, Schmerzskaleten (McGill, VAS), milde UAW
	Sieradzan et al. (2001)	<b>Verbesserung Rush-Skala</b>	modifizierte Webster-Skala, subjektive Verbesserung, RR, UAW
	Chagas et al. (2014)	Veränderung UPDRS, <b>PDQ-39-Fragebogen</b> , UAW, BDNF-Spiegel, H1-MRS	–
<b>Chorea Huntington</b>	Curtis et al. (2009)	mUHDRS	<b>Chorea-Teil des mUHDRS</b> , cUHDRS, bUHDRS, <b>NPI</b> , UAW
	López-Sendón Moreno et al. (2016)	keine UAW in 8 Monaten ( <b>Verschlechterung Aufmerksamkeit und Schwindel</b> ), keine Verschlechterung der klinischen Symptomatik	Verbesserung der klinischen Symptomatik, Biomarker-Analyse
	Consroe et al. (1991)	Veränderung im Marsden & Quinn-Score, Sicherheit (Fragebogen)	verschiedene Scores (Hopkins-Symptomcheckliste, Disability Score) und Tests (Erinnerung, motorische Tests), UAW
<b>Dystonie</b>	Zadikoff et al. (2011)	Veränderung in Teil A der TWSTRS-Skala	TWSTRS Teil B, C, gesamt, VAS, GIS, UAW
	Fox et al. (2002)	Veränderung in der Burke-Fahn-Marsden-Skala	UAW, RR
<b>Tremor und Blasen-funktions-störungen bei MS</b>	Kavia et al. (2010)	Veränderung der Inkontinenzepisoden	Entleerungsdrang, <b>Nykturie</b> , Anzahl an Inkontinenzeinlagen/Tag, NRS, Lebensqualität, <b>PGIC</b> , <b>Entleerungen</b> , Urinvolumen, <b>Fragebogen</b> , Einlagengewicht, UAW
	Wade et al. (2004)	Veränderung im jeweils schwersten Symptom (VAS), UAW	Intoxikations-Score
	Zajicek et al. (2003)	<i>Verbesserung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung)</i>	Veränderung von Tremor (CRS) und Blasenfunktionsstörungen, UAW
	Vaney et al. (2004)	<i>Verbesserung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung)</i>	Tagebuch-basierte Fragebögen zu Tremor und Blasenfunktionsstörungen, UAW ( <b>Intoxikationsscore</b> , laut Autoren jedoch klinisch nicht relevant)

(Fortsetzung folgt)

TABELLE 6.5 (Fortsetzung)

Erkrankung	Referenz	Primäres Outcome	Sekundäre Outcomes
	Fox et al. (2004)	Reduktion im Tremor-Index	Motorische Tests (Spirografie, 9-Hole-Pegboard-Test, <b>Fingertippen (Verschlechterung)</b> , Akzelerometrie, Ataxie), UAW
	Freeman et al. (2006)	<b>Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden anhand 3-Tage-Tagebuch, Fragebögen, 24-h-Pad-Test, Urodynamik, UAW</b>	–
	Collin et al. (2010)	Verbesserung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung)	NRS, Tremor, Blasen-Symptome, UAW
<b>Glaukom</b>	Tomida et al. (2006)	<b>IOP-Änderung (Verschlechterung, laut Autoren jedoch klinisch nicht relevant)</b>	UAW
<b>Gastro-enterologische Erkrankungen</b>	Naftali et al. (2013)	Remissionsinduktion	<b>CDAI-Reduktion um 100 Punkte, CRP-Reduktion, Lebensqualität (SF-36), UAW</b>
	Wong et al. (2012)	Colon-Transitzeit 24 h	Colon-Transitzeit 48 h, Colonfüllung, unabhängige Unterschiede, UAW

Diese Tabelle zeigt die in den eingeschlossenen Studien untersuchten Outcomes. Signifikante Ergebnisse sind **fett** hervorgehoben. Abkürzungen: UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; ADL – Activities of Daily Living; VAS – Visuelle Analogskala; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; RR – Blutdruck; PDQ-39 – Parkinson’s Disease Questionnaire; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; H1-MRS – H1-Magnetresonanztomografie; UHDRS – Unified Huntington’s Disase Rating Scale; mUHDRS – motorische UHDRS; cUHDRS – kognitive UHDRS; bUHDRS – Verhaltens-UHDRS; NPI – Neuropsychiatric Inventory; TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; GIS – Global Impression Scale; NRS – Numerische Ratingskala; PGIC – Patient’s Global Impression of Change; CRS – Category Rating Scale; IOP – Intraocular Pressure; CDAI – Crohn’s Disease Activity Index; SF-36 – Short Form-36; CRP – C-reaktives Protein.

- Für **Morbus Parkinson** werden die beiden systematischen Übersichtsarbeiten von Koppel et al. (2014) und Andrzejewski et al. (2016) gefunden, eingeschlossen wird die Arbeit von Andrzejewski et al. (2016). Andrzejewski et al. (2016) schließen vier RCT ein. Die Übersichtsarbeit ist jedoch von niedriger methodischer Qualität nach SIGN und hat mit dem Evidenzgrad 4 und einer ROBIS-Bewertung von „hoch“ ein starkes Risiko für Verzerrungen. Die Autoren dieser Arbeit sehen die Evidenz als zu stark begrenzt an, um Aussagen über Cannabis bei Bewegungsstörungen zuzulassen. Es werden drei Einzelstudien eingeschlossen (Carroll et al., 2004; Sieradzan et al., 2001; Chagas et al., 2014). Untersucht wird eine Wirkung von Cannabinoiden auf die Parkinson-Symptome (Chagas et al., 2014) und Levodopa-induzierte Dyskinesien (Sieradzan et al., 2001; Carroll et al., 2004). Carroll et al. (2004) und Sieradzan et al. (2001) können keine positive Wirkung hinsichtlich der Parkinson-Symptome finden, bezüglich der Levodopa-induzierten Bewegungsstörungen finden Sieradzan et al. (2001) und Chagas et al. (2014) Hinweise auf eine Verbesserung. UAW berichten die Autoren als mild. Die Fallzahlen sind mit  $n = 19$  (Carroll et al., 2004),  $n = 9$  (Sieradzan et al., 2001) und  $n = 21$  (Chagas et al., 2014) jedoch sehr gering und in keiner der Studien wird die Studienmedikation länger als sechs Wochen getestet. In allen drei

Studien werden unterschiedliche Cannabis-Arzneimittel verwendet. So erhalten die Patienten bei Carroll et al. (2004) orales CBE, Sieradzan et al. (2001) verabreichen synthetisches THC und Chagas et al. (2014) CBD. Die verschiedenen Dosierungen sind somit nicht vergleichbar. Keine der drei Studien ist bezüglich ihrer Methodik gemäß SIGN qualitativ hochwertig; am besten bewertet ist die Studie von Carroll et al. (2004) mit akzeptabler Qualität, die anderen beiden sind von niedriger Qualität. Ein weiteres Problem sind einige subjektive Messinstrumente. Instrumente wie der ADL- und der PDQ-39-Fragebogen sowie visuelle Analogskalen und Fragen zum Wohlbefinden sind schwer überprüfbar und könnten Ergebnisse verzerren. Außerdem sind zwei der drei Studien älter als zehn Jahre. All diese methodischen Mängel und die geringe Anzahl eingeschlossener Studien lassen keine Aussage zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabis-Medikamenten bei Morbus Parkinson zu.

- Für **Chorea Huntington** werden die gleichen beiden systematischen Übersichtsarbeiten gefunden wie für Morbus Parkinson, wieder wird Andrzejewski et al. (2016) eingeschlossen. Die Übersichtsarbeit schließt drei RCT ein.

In die Auswertung werden drei Studien eingeschlossen (López-Sendón Moreno et al., 2016; Curtis et al., 2009; Consroe et al., 1991). Untersucht werden motorische sowie kognitive Komponenten der Chorea-Huntington-Erkrankung. Weder López-Sendón Moreno et al. (2016) noch Consroe et al. (1991) können eine signifikante Verbesserung der Symptomatik nachweisen, lediglich bei Curtis et al. (2009) findet sich im Chorea-Unterpunkt der UHDRS und im NPI eine Verbesserung. Auch hinsichtlich der UAW sind die Ergebnisse inkonsistent. Auch hier sind die Stichprobengrößen gering; Curtis et al. (2009) behandeln  $n = 44$  Patienten, Consroe et al. (1991)  $n = 18$  und López-Sendón Moreno et al. (2016)  $n = 26$ . Die längste Interventionsdauer beträgt 12 Wochen (López-Sendón Moreno et al., 2016). Die Präparate und Dosierungen sind ebenfalls verschieden. So werden synthetisches THC (Curtis et al., 2009), CBE (López-Sendón Moreno et al., 2016) und CBD (Consroe et al., 1991) angewandt. Eine akzeptable methodische Qualität nach SIGN weist nur die Studie von Curtis et al. (2009) auf, die anderen beiden Studien sind von niedriger methodischer Qualität. Hinzu kommt, dass die Studie von Consroe et al. (1991) über 20 Jahre alt ist. Demnach ist es auch bei Chorea Huntington nicht möglich, aus der vorliegenden Evidenz Aussagen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit abzuleiten.

- Zu **Dystonien** wird aus den beiden systematischen Übersichtsarbeiten über Bewegungsstörungen ebenfalls die Arbeit von Andrzejewski et al. (2016) eingeschlossen, die wiederum zwei RCT einschließt.

Es werden die beiden Studien von Zadikoff et al. (2011) und Fox et al. (2002) eingeschlossen. Untersucht werden die Indikationen *zervikale Dystonie* (Zadikoff et al.,

2011) und *primäre Dystonie* (Fox et al., 2002). Keine der beiden Studien findet eine signifikante Verbesserung unter Cannabis-Arzneimitteln, UAW werden als mild berichtet. Ähnlich wie bei Morbus Parkinson und Chorea Huntington finden sich geringe Fallzahlen mit  $n = 9$  bei Zadikoff et al. (2011) und  $n = 15$  bei Fox et al. (2002) und die Patienten werden nur über eine Zeit von maximal drei Wochen mit der Studienmedikation behandelt. Zadikoff et al. (2011) behandeln ausschließlich Frauen, es kann demnach keine Aussage zur Wirkung bei männlichen Patienten getroffen werden. Es wird zwar in beiden Studien die gleiche Studienmedikation verwendet, jedoch in unterschiedlicher Dosierung. So verabreichen Zadikoff et al. (2011) 2,5 mg und Fox et al. (2002)  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  synthetisches THC. Die Bewertungsinstrumente sind auch hier teilweise subjektiv beeinflussbar, wie beispielsweise die Skala zur globalen Einschätzung von Veränderungen. Methodisch sind beide Studien gemäß SIGN von niedriger Qualität. Auch hier reicht somit die Evidenz nicht aus, um die Fragestellung adäquat zu beantworten.

- Für **Epilepsie** werden die beiden systematischen Übersichtsarbeiten von Yap et al. (2015) und Gloss und Vickrey (2014) gefunden. Nur die Arbeit von Gloss und Vickrey (2014) wird eingeschlossen, sie besitzt einen Evidenzgrad von 1, ein geringes Risiko für Verzerrungen nach ROBIS und eine hohe methodische Qualität nach SIGN. In dieser Arbeit werden vier sehr alte RCT eingeschlossen, die laut Gloss und Vickrey (2014) von geringer Qualität sind. Da von diesen vier Einzelstudien nur zwei zugänglich sind (Mechoulam und Carlini, 1978; Cunha et al., 1980) und diese aufgrund eines zu hohen Verzerrungs-Risikos und einer zu geringen methodischen Qualität ausgeschlossen werden müssen, kann in die Auswertung keine einzige RCT inkludiert werden. Diese Tatsache macht eine Beurteilung von Cannabis-Arzneimitteln bei Epilepsie unmöglich.
- Für **Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose** werden die beiden Übersichtsarbeiten von Koppel et al. (2014) und Andrzejewski et al. (2016) gefunden, die auch andere neurologische Indikationen betrachten. Hier wird die systematische Übersichtsarbeit von Koppel et al. (2014) eingeschlossen. Diese Arbeit mit einem Evidenzgrad von 3 hat ein hohes Risiko für Verzerrungen nach ROBIS und eine akzeptable Qualität nach SIGN. Sie schließt insgesamt sieben Studien ein, darunter fünf Studien für die Indikation *Tremor bei MS* und sechs Studien für die Indikation *Blasenfunktionsstörungen bei MS*. Vier der sieben Publikationen behandeln beide Indikationen.

Sieben Einzelstudien werden eingeschlossen (Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003; Vaney et al., 2004; Collin et al., 2010; Fox et al., 2004; Wade et al., 2004; Freeman et al., 2006). Es werden die Indikationen *Tremor bei MS* (Fox et al., 2004; Collin et al., 2010; Vaney et al., 2004; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003) und *Blasenfunktionsstörungen bei MS* (Kavia et al., 2010; Freeman et al., 2006; Collin et al.,

2010; Vaney et al., 2004; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003) untersucht. Es kommen Cannabis-Extrakte mit verschiedenen Dosierungen und Mischverhältnissen zum Einsatz, die oral oder oromukosal eingenommen werden und teilweise auch innerhalb einer Studienpopulation bezüglich der Dosis variieren.

Für *Tremor bei MS* findet keine der Studien eine signifikante Verbesserung durch Cannabis-Arzneimittel. Hinsichtlich der Indikation *Blasenfunktionsstörungen bei MS* können vier Studien keine signifikante Verbesserung zeigen (Collin et al., 2010; Vaney et al., 2004; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003), Kavia et al. (2010) und Freeman et al. (2006) hingegen finden Hinweise auf eine Verbesserung der Blasen-Symptomatik. Drei der eingeschlossenen Studien sind nach SIGN qualitativ hochwertig (Kavia et al., 2010; Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003), zwei werden als akzeptabel bewertet (Vaney et al., 2004; Fox et al., 2004) und zwei weitere (Freeman et al., 2006; Collin et al., 2010) sind von niedriger methodischer Qualität.

Einige der eingeschlossenen Studien haben eine Veränderung der Spastizität bei MS als primäres Outcome, die hier nicht thematisiert wird (Wade et al., 2004; Zajicek et al., 2003; Vaney et al., 2004; Collin et al., 2010). Daraus folgt, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten für diese Studien möglicherweise für die hier gesuchten Indikationen nicht passend sind. So sind die Patienten mit Tremor und Blasenfunktionsstörungen unter diesen MS-Patienten nur in geringerer Anzahl vertreten. Hinzu kommen teils hohe Dropout-Raten (vgl. Freeman et al., 2006). Viele Messinstrumente, wie die Fragebögen und CRS, sind subjektiv beeinflussbar. Auch hier sind viele Studien älter als zehn Jahre. Zusammenfassend findet sich zu *Tremor bei MS* kein Hinweis auf eine positive Wirksamkeit von Cannabinoiden, für *Blasenfunktionsstörungen bei MS* gibt es Anhaltspunkte für eine Verbesserung mancher Symptome wie Nykturie und im Gesamteindruck der Patienten. Zu UAW gibt es verschiedene Ergebnisse. Schwere UAW treten bei zwei Studien auf (Kavia et al., 2010; Collin et al., 2010), die meisten UAW, zu denen unter anderem Schwäche, Benommenheit und Schwindel gehören, werden jedoch als mild bis moderat eingestuft. Die Einstufung der UAW erfolgt jedoch relativ willkürlich.

- Für das **Glaukom** wird die Metaanalyse von Whiting et al. (2015) gefunden und eingeschlossen. Sie ist mit einem Evidenzgrad von 1, einem geringen Risiko für Verzerrungen nach ROBIS und einer hohen SIGN-Bewertung methodisch hochwertig. Diese Arbeit schließt eine RCT ein, die auch in diese Analyse miteinbezogen wird.

Eine Studie wird eingeschlossen (Tomida et al., 2006). Untersucht werden Patienten mit einem erhöhten IOP. Es findet sich zwar eine statistisch signifikante Verringerung des IOP unter THC, die die Autoren jedoch als klinisch nicht relevant bezeichnen. Weiterhin wird CBD in unterschiedlichen Dosierungen angewandt, führt aber nicht zu signifikanten Ergebnissen. UAW werden als moderat bis mild bezeichnet. Die

Studie ist mit lediglich sechs Teilnehmern sehr klein, außerdem nehmen nur Männer teil. Auch die Behandlungsdauer ist gering, die Intervention beinhaltet nur vier Einzeldosen. Die Studie ist von niedriger methodischer Qualität nach SIGN. Da nur eine einzige Studie zur Glaukom-Erkrankung vorliegt, die methodisch sehr schwach ist und eine deutliche Verbesserung des IOP nicht nachweist, kann zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabis-Produkten beim Glaukom keine Aussage getroffen werden.

- Zu **Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom** wird eine systematische Übersichtsarbeit gefunden und eingeschlossen (Volz et al., 2016). Diese Arbeit weist einen Evidenzgrad von 1, eine hohe methodische Qualität nach SIGN und ein geringes Risiko für Verzerrungen nach ROBIS auf, sie schließt eine Studie ein (Naftali et al., 2013), die die Indikation *Morbus Crohn* untersucht. Volz et al. (2016) schließen aus der begrenzten Evidenz, dass Cannabis-Arzneimittel nur bei therapierefraktären Morbus Crohn-Patienten versucht werden könnten.

Es werden zwei Einzelstudien eingeschlossen; eine von Naftali et al. (2013) zur Indikation *Morbus Crohn* und eine von Wong et al. (2012) zur Indikation *Reizdarmsyndrom*. Keine der beiden Studien findet eine signifikante Verbesserung für die primären Endpunkte unter der Studienmedikation. Naftali et al. (2013) berichten eine signifikante Verbesserung im CDAI um 100 Punkte, was einem Ansprechen auf die Therapie entspricht (Best et al., 1976). UAW unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Stichprobengrößen sind sowohl bei Naftali et al. (2013) mit  $n = 21$ , als auch bei Wong et al. (2012) mit  $n = 36$  sehr gering. Die Teilnehmer sind bei Wong et al. (2012) fast ausschließlich weiblich ( $n = 2$  Männer und  $n = 34$  Frauen). Auch die Behandlungsdauer ist mit 48 Stunden bei Wong et al. (2012) und acht Wochen bei Naftali et al. (2013) kurz. In beiden Studien wird THC verwendet, jedoch in unterschiedlichen Applikationsarten. Bei Naftali et al. (2013) wird das THC geraucht, bei Wong et al. (2012) oral verabreicht. Kritisch anzumerken ist das Rauchen. Das Rauchen von Zigaretten kann aufgrund seiner zahlreichen gesundheitlichen Risiken therapeutisch nicht ohne starke Bedenken empfohlen werden, zumal es als Risikofaktor für die Entstehung und Verschlechterung von Morbus Crohn gilt (Fielding, 1985; Cosnes et al., 1996; Sutherland et al., 1990). Ein weiteres Problem stellt die Outcome-Auswahl von Wong et al. (2012) dar: Es werden keine Symptome des Reizdarmsyndroms evaluiert, die Endpunkte beziehen sich ausschließlich auf klinische Parameter. Bei Naftali et al. (2013) hingegen werden zwar Symptome untersucht, die Messinstrumente sind jedoch selten objektiv und möglicherweise durch die psychotrope Wirkung des THC verzerrt. Beide Studien sind von akzeptabler methodischer Qualität nach SIGN.

Zusammenfassend können Cannabis-Arzneimittel bei Morbus Crohn möglicherweise



zu einer Verbesserung der Symptome führen, das Studiendesign, die methodische Qualität und die Applikationsart der inkludierten Studie sind jedoch nicht ausreichend, um THC uneingeschränkt für diese Erkrankung empfehlen zu können.

## 6.2 Forschungsdesiderate

Um die Frage nach der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit medizinischer Cannabisprodukte bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen künftig vollständig beantworten zu können, sind mehr Studien mit besseren Studiendesigns notwendig. Es sollten randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt werden, die größere Stichproben behandeln. Zudem sollten mehr Cannabis-Arzneimittel erprobt werden. Da die Dosierungen in den meisten Studien aufgrund verschiedener Präparate und Anwendungsformen nicht vergleichbar sind, sollten diese besser standardisiert werden. Die Studiendauer sollte länger sein, damit Langzeitwirkungen erfasst werden können. Zugleich sollten die Cannabis-Arzneimittel kontinuierlich gegeben werden, um potentielle Gewöhnungseffekte beobachten zu können. Sowohl alters- als auch geschlechtsspezifische Effekte sollten evaluiert werden. Die Mess-Skalen zur Bewertung und Einordnung der Krankheitssymptome sollten einheitlicher und objektiver werden, sodass eine genauere Patienten-Selektion und Messung der Veränderungen möglich wird. Umfassende Studien sollten auch zu UAW durchgeführt werden, in denen die UAW genau erfasst und dokumentiert werden. Aufgrund der psychoaktiven Wirkung zahlreicher Cannabis-Produkte sollte daher auch ein Abhängigkeitspotential medizinischer Cannabinoide evaluiert werden. Da es in einigen Studien Hinweise auf toxische Nebeneffekte der Studienmedikation gibt (siehe Tabelle 6.4), sollten künftige Forschungsprojekte auch kritisch mögliche schädliche Effekte von medizinischem Cannabis beleuchten.

## 6.3 Ausblick

Seit der Recherche 2016 sind nur wenige neue Studien zu den in dieser Arbeit untersuchten Indikationen veröffentlicht worden. Es ergeben sich einige Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit bei manchen Indikationen, die Evidenz ist jedoch noch immer nicht ausreichend. Eine manuelle Recherche vom 26.08.2020 in den Datenbanken Pubmed und der Cochrane Library ergibt folgende Studien:

- Zu **Morbus Parkinson** gibt es zwei neuere systematische Übersichtsarbeiten. In der Arbeit von Bougea et al. (2020) werden 14 Studien ausgewertet, darunter fünf RCT. Die Autoren bemängeln die Qualität und die zu geringe Anzahl der eingeschlossenen Studien und folgern, die Evidenz sei für klinische Handlungsempfehlungen nicht ausreichend.

## Kapitel 6 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Übersichtsarbeit von Lim et al. (2017) analysiert mehrere psychiatrische, Bewegungs- und neurodegenerative Erkrankungen, darunter auch Morbus Parkinson. Die Arbeit schließt nur RCT in die Analyse ein. Zu Parkinson finden sich drei Studien, deren Ergebnisse inkonsistent sind. Es zeigen sich jedoch Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt von Nabilon (0,03 mg) und eine Alltagsverbesserung unter 300 mg CBD. Die Autoren betonen, aufgrund der wenigen vorhandenen Studien und deren nicht ausreichender methodischer Qualität, die Wirksamkeit nicht bestätigen zu können. (vgl. Lim et al., 2017)

Zudem sind seit 2016 drei klinische Studien zu medizinischem Cannabis bei Morbus Parkinson veröffentlicht worden.

Shohet et al. (2017) untersuchen bei  $n = 20$  Patienten die Auswirkungen einer Medikation mit Cannabis auf Schmerzen (Pain Rating Index: PRI, VAS) und motorische Symptome (UPDRS-Skala). Dabei finden sich unter anderem signifikante Veränderungen in der UPDRS-Skala ( $p < 0,0001$ ) des PRI ( $p = 0,001$ ) und der VAS ( $p = 0,0005$ ). Zu beachten ist jedoch, dass in dieser Studie keine genauen Angaben zur Cannabis-Medikation gemacht werden. Weder die eingenommenen Substanzen, noch die Dosierungen sind einheitlich. Zudem ist die Stichprobengröße gering. (vgl. Shohet et al., 2017)

Myers et al. (2019) nehmen eine retrospektive Analyse an  $n = 62$  Patienten vor, die bereits eine Cannabis-Medikation erhalten. Die Studie gibt Hinweise auf eine Verbesserung von motorischen und nicht-motorischen Parkinson-Symptomen. Die Autoren geben jedoch zu bedenken, dass RCT notwendig sind, um die Ergebnisse zu untermauern und Langzeitfolgen und UAW zu evaluieren. (vgl. Myers et al., 2019)

Peball et al. (2020) behandeln  $n = 19$  nicht-motorische Parkinson-Symptome bei Parkinson-Patienten mit Nabilon (0,75 mg) in einer zweiphasigen Studie. An eine open-label-Phase, in der die Patienten mit 0,25 mg beginnen und die Dosis in 0,25 mg-Schritten erhöht wird, schließt sich eine vierwöchige randomisierte Studie ( $n = 38$ ) an. Nur die Patienten, deren Symptome sich in der ersten Phase unter der Medikation verbessert haben, kommen in die zweite Studienphase. Als primäres Outcome ist eine Veränderung in der UPDRS-Skala definiert. Es ergibt sich keine signifikante Verbesserung, jedoch eine signifikant geringere *Verschlechterung*. Für einige sekundäre Outcomes, wie Fragebögen, findet sich eine signifikante Verbesserung. (vgl. Peball et al., 2020)

Drei derzeit noch nicht veröffentlichte Studien könnten weiteren Aufschluss über Sicherheit und Effektivität von medizinischem Cannabis bei Patienten mit Morbus Parkinson geben.

Eine noch unveröffentlichte Studie untersucht Tremor bei Morbus Parkinson (NCT02818777, 2016). In dieser Open-Label-Studie wird oral verabreichtes CBD

erprobt. Das Medikament wird von  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  täglich bis zu einer Zieldosis von  $20 \text{ mg kg}^{-1}$  täglich aufdosiert. Der Vergleich erfolgt mit Placebo. Es nehmen  $n = 13$  Patienten im Alter von 45 bis 78 Jahren mit idiopathischem Morbus Parkinson teil. Primäre Outcomes umfassen das Auftreten von UAW und die Drop-Out-Raten, Veränderungen der Vitalparameter und in der körperlichen Untersuchung sowie in verschiedenen klinischen Parametern, Veränderungen im UPDRS und verschiedenen Tests zur Prüfung der kognitiven Fähigkeiten. Auch neuropsychiatrische Symptome werden evaluiert, sowie Schlaf, Verhalten, Schmerzen, Fatigue, Lebensqualität und Bewegungsstörungen. Sekundär soll ein Tremor-Score erhoben werden. (vgl. NCT02818777, 2016)

Eine kanadische Forschungsgruppe (NCT03639064, 2018) untersucht  $n = 15$  Parkinson-Patienten mit Schmerzen. Die Patienten dieser randomisierten Studie werden in drei Gruppen eingeteilt und jede Gruppe erhält Cannabis-Öl in einem unterschiedlichen Verhältnis von CBD und THC ( $1 \text{ mg ml}^{-1}$  THC und  $20 \text{ mg ml}^{-1}$  CBD,  $9,8 \text{ mg ml}^{-1}$  THC und  $9,9 \text{ mg ml}^{-1}$  CBD,  $18,3 \text{ mg ml}^{-1}$  THC und  $0,2 \text{ mg ml}^{-1}$  CBD). Es werden die Verträglichkeit und Toxizität sowie eine Parkinson-Schmerzskala untersucht. (vgl. NCT03639064, 2018)

Die potentielle Verbesserung motorischer Parkinson-Symptome wird in einer weiteren bisher unveröffentlichten randomisierten Studie untersucht (NCT03582137, 2018).  $n = 75$  Patienten sollen mit oralem CBD ( $\text{mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ) drei Wochen lang behandelt werden, als primäres Outcome ist eine Veränderung der UPDRS definiert. Sekundäre Outcomes beinhalten unter anderem UAW, Auswirkungen auf die Leberfunktion, Veränderungen diverser Vitalparameter und Veränderungen bei klinischen Untersuchungen. (vgl. NCT03582137, 2018)

- Die oben genannte Übersichtsarbeit von Lim et al. (2017) schließt auch **Chorea Huntington** ein, dabei werden drei Studien ausgewertet. In einer der Studien zeigt sich für 1 mg und 2 mg Nabilon ein signifikanter positiver Effekt. Auch hier weisen die Autoren auf die für Behandlungsempfehlungen unzureichende Evidenz hin. (vgl. Lim et al., 2017)

Seit 2016 sind keine klinischen Studien mehr zu medizinischem Cannabis bei Chorea Huntington veröffentlicht worden. Es gibt eine unveröffentlichte Studie (NCT01502046, 2011). In dieser randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie werden  $n = 25$  Patienten mit Chorea Huntington mit Sativex behandelt ( $2,7 \text{ mg}$  THC und  $2,5 \text{ mg}$  CBD, ein bis zwölf Sprühstöße pro Tag). Als primäre Outcomes sind UAW und Veränderungen in der UHDRS-Skala definiert, sekundäre Outcomes umfassen Veränderungen verschiedener Biomarker bei Plasma- und Liquoruntersuchungen. (vgl. NCT01502046, 2011)

- Zu **Dystonien** sind seit 2016 eine systematische Übersichtsarbeit (Lim et al., 2017) und eine klinische Studie (Libzon et al., 2018) erschienen.

In der Übersichtsarbeit von Lim et al. (2017) wird auch die Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei Dystonien analysiert. Dabei werden lediglich zwei Studien mit  $n = 15$  und  $n = 9$  Patienten eingeschlossen, in keiner der beiden ist eine signifikante Symptomverbesserung zu verzeichnen. Die Autoren bemängeln die Qualität dieser Studien. (vgl. Lim et al., 2017)

Libzon et al. (2018) untersuchen komplexe Bewegungsstörungen bei Kindern.  $n = 25$  Patienten im Alter von einem bis 17 Jahren werden über fünf Monate mit Cannabis-Öl behandelt, eine Gruppe erhält 0,25 % THC, die andere 0,83 % THC, jeweils mit 5 % CBD. Die Autoren berichten eine signifikante Verbesserung der Dystonien unter der Studienmedikation. Es finden sich jedoch nicht ausreichend Informationen zur methodischen Qualität der Studie. (vgl. Libzon et al., 2018)

Es gibt eine bisher unveröffentlichte Studie, die idiopathische zervikale Dystonien näher beleuchtet (NCT00418925, 2006). Die Studienmedikation sind Dronabinol-Tabletten mit je 2,5 mg, die für insgesamt 21 Tage eingenommen werden sollen. Die randomisiert-kontrollierte Crossover-Studie hat  $n = 38$  Teilnehmer zwischen 18 und 75 Jahren. Das primäre Outcome ist eine Veränderung in der TWSTRS, sekundäre Outcomes beinhalten UAW, die Patienteneinschätzung zur allgemeinen Situation und zu Schmerzen. (vgl. NCT00418925, 2006)

- Zur Indikation **Epilepsie** sind seit 2016 vier Übersichtsarbeiten veröffentlicht worden.

Stockings et al. (2018) führen für ihre Übersichtsarbeit eine systematische Recherche durch und betrachten die Outcomes Anfallsfreiheit, Anfallsreduktion um 50 % und Lebensqualität. Sie schließen sechs RCT und 30 sonstige Studientypen ein. Es finden sich Hinweise auf eine geringere Anfallshäufigkeit unter CBD, die Autoren kritisieren die stark variierenden Dosierungen, die geringe Anzahl an Studien und die in vielen Fällen geringe Studienqualität. Die Autoren betonen weiterhin, die Cannabis-Medikation sei in den meisten Studien zusätzlich zu anderen Epilepsie-Medikamenten verabreicht worden, sodass eine Empfehlung, medizinisches Cannabis als alleinige Medikation einzunehmen, nicht klar gegeben werden könne. (vgl. Stockings et al., 2018)

Lattanzi et al. (2018) führen eine Recherche durch mit dem Ziel, orales CBD zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien zu untersuchen. Auch hier wird eine Anfallsreduktion um 50 % gefordert. Außerdem wird die Sicherheit anhand von UAW evaluiert. Vier Studien werden eingeschlossen. Es finden sich Hinweise auf eine Verringerung der Anfallshäufigkeit. UAW sind signifikant häufiger unter CBD. (vgl. Lattanzi et al., 2018)

Elliott et al. (2019) führen eine Metaanalyse zu medizinischem Cannabis bei Kindern mit Epilepsie durch. Neben dem primären Outcome Anfallsfreiheit werden die sekundären Outcomes geringere Anfallshäufigkeit, Anfallsreduktion (50 %), Lebensqualität, Schlaf, Notfälle und UAW definiert. Vier RCT werden inkludiert, für die sekundären Outcomes Anfallshäufigkeit (95% –  $KI [-27, 0; 12, 6]$ ) und Anfallsreduktion um 50 % (95% –  $KI [1, 07; 2, 88]$ ) zeigt sich für CBD eine signifikante Verbesserung. Gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoen) (95% –  $KI [1, 38; 3, 68]$ ) nehmen jedoch in drei RCT unter CBD signifikant zu. Die Autoren betonen, die Hinweise auf die Wirksamkeit könnten nicht auf andere Cannabis-Medikamente übertragen werden. Zudem weisen die Autoren auf das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen hin. (vgl. Elliott et al., 2019)

In der Metaanalyse von de Carvalho Reis et al. (2020) werden vier Studien mit CBD ausgewertet. Dabei findet sich eine Wirksamkeit von CBD gegenüber Placebo ( $p < 0,00001$ ). Außerdem finden die Autoren vermehrt UAW bei der kurzzeitigen Anwendung, verglichen mit einer Anwendung über einen längeren Zeitraum ( $p < 0,00001$ ). Die Autoren fordern mehr Studien zur Langzeitwirkung von medizinischem Cannabis.

Weiterhin finden sich seit 2016 drei klinische Studien zum Thema medizinisches Cannabis bei Epilepsie.

In der Open-Label-Studie von Devinsky et al. (2016) werden  $n = 214$  Patienten mit schweren therapierefraktären Epilepsieformen im Alter von einem bis 30 Jahren zusätzlich zu ihrer Epilepsie-Medikation mit CBD behandelt. Die Maximaldosis beträgt  $25 \text{ mg kg}^{-1}$  in einer Gruppe und  $50 \text{ mg kg}^{-1}$  in der anderen. Es wird die Anfallshäufigkeit pro Monat über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht. Die Studie weist auf einen positiven Effekt von CBD auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit hin. (vgl. Devinsky et al., 2016)

Die retrospektive Studie von Porcari et al. (2018) bei  $n = 108$  Kindern mit Epilepsie findet ebenfalls Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit auf die Anfallshäufigkeit von CBD.

Mitelpunkt et al. (2019) behandeln in ihrer prospektiven Studie  $n = 16$  Patienten mit CBD und stellen ein Potential zur Anfallsreduktion fest.

Zu therapierefraktären infantilen Epilepsien gibt es eine weitere RCT, die CBD bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom erforscht (Devinsky et al., 2018). In dieser 14-wöchigen Studie werden  $n = 225$  Patienten im Alter von zwei bis 55 Jahren in drei Behandlungsarme aufgeteilt. Eine Gruppe erhält ein CBD-Präparat als Lösung zum Einnehmen mit  $10 \text{ mg kg}^{-1}$ , die andere erhält  $20 \text{ mg kg}^{-1}$ . Die Vergleichsgruppe erhält eine Placebo-Lösung. Das primäre Outcome beschreibt eine Veränderung in der Anzahl der Anfälle, sekundäre Outcomes umfassen die Anzahl der Patienten

mit Therapie-Ansprechen sowie der Patienten mit einer Verschlechterung. Außerdem werden die Lebensqualität, der Eindruck einer Veränderung und UAW ausgewertet. Die Anfälle verringern sich in den Interventionsgruppen signifikant gegenüber Placebo. Als häufigste UAW zeigen sich Schläfrigkeit, Appetitverlust und Durchfälle. Außerdem finden sich bei einigen Patienten erhöhte Leberwerte unter der Cannabis-Medikation. (vgl. Devinsky et al., 2018)

Es gibt eine bislang unveröffentlichte RCT, in der die dem CBD ähnliche Substanz Cannabidivarin (CBDV) erprobt wird (NCT02365610, 2016).  $n = 162$  Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit fokaler Epilepsie werden behandelt. CBDV wird für sechs Wochen in einer Dosierung von 800 mg zweimal täglich angewandt, eingerahmt von einer zweiwöchigen Titrationsphase und einer zwölf-tägigen Reduktionsphase, verglichen mit Placebo. Über die Applikationsform liegen keine Informationen vor. Der primäre Endpunkt besteht im Anteil der Patienten, die eine Veränderung erleben. Sekundäre Endpunkte beinhalten die Anzahl der auf die Therapie ansprechenden Patienten, eine Veränderung im Auftreten von Anfällen, eine Einschätzung zur Veränderung sowohl vom Untersucher als auch vom Patienten sowie das Auftreten von UAW. (vgl. NCT02365610, 2016)

Eine weitere noch nicht veröffentlichte RCT behandelt  $n = 80$  erwachsene Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie mit einem oral verabreichten Öl, angereichert mit CBD und THC, davon 300 mg CBD pro Tag für 16 bis 18 Wochen (NCT03808935, 2019).

- Zur Indikation MS sind zwei Übersichtsarbeiten erschienen (Amato et al., 2017; Nielsen et al., 2018), wobei Amato et al. (2017) nur Schmerzen und Spastizität untersuchen. Zu **Tremor bei MS** und **Blasenfunktionsstörungen bei MS** ist seit 2016 eine Übersichtsarbeit veröffentlicht worden.

Nielsen et al. (2018) werten Literatur zu verschiedenen MS-Symptomen aus. Es werden elf systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Blasenfunktionsstörungen werden in vier Übersichtsarbeiten behandelt, es ergeben sich Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit von THC und CBD in Kombination mit THC. Die Autoren bemängeln, dass die Studienergebnisse jedoch inkonsistent seien. Zu Tremor werden vier Reviews eingeschlossen. Hierbei ergibt sich eine mögliche Symptomverbesserung durch medizinisches Cannabis, die Autoren kritisieren auch hier inkonsistente Ergebnisse und bemängeln die geringe Stichprobengröße der Studien. (vgl. Nielsen et al., 2018)

Zu oben genannten Indikationen sind seit 2016 keine RCT veröffentlicht worden.

- Zur Indikation **Glaukom** finden sich seit 2016 weder neue noch unveröffentlichte klinische Studien oder Übersichtsarbeiten.
- Zu gastrointestinalen Erkrankungen sind seit 2016 zwei Cochrane-Reviews erschienen

(Kafil et al., 2018a,b), davon jeweils einer zu Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Eine weitere Übersichtsarbeit zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist kürzlich veröffentlicht worden (Doeve et al., 2020). Außerdem sind zwei klinische Studien erschienen (Naftali et al., 2017, 2018).

Doeve et al. (2020) analysieren in ihrer Übersichtsarbeit Studien zur therapeutischen Wirksamkeit von Cannabis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Dabei ist das primäre Outcome eine Remission. Fünf RCT und 15 nicht randomisierte Studien werden inkludiert, es wird eine Metaanalyse durchgeführt. Es findet sich keine signifikante Remissionsinduktion und keine signifikante Verbesserung labortechnisch messbarer Parameter, klinisch lässt sich jedoch eine Verbesserung hinsichtlich von Patienten berichteter Symptome beobachten. (vgl. Doeve et al., 2020)

Die Übersichtsarbeit von Kafil et al. (2018a) beleuchtet die Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis bei **Morbus Crohn**. Dazu wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, drei RCT ( $n = 93$ ) werden inkludiert. Die Autoren können aufgrund der geringen Anzahl an Studien, deren Ergebnisse zudem inkonsistent sind, keine Behandlungsempfehlungen ableiten. Sie empfehlen größere und qualitativ hochwertigere Studien sowie Studien, die auch Cannabis als Medikament bei inaktiver Crohn-Erkrankung untersuchen. (vgl. Kafil et al., 2018a)

Eine RCT von Naftali et al. (2017) untersucht  $n = 20$  erwachsene Patienten mit aktivem Morbus Crohn. Die Patienten erhalten für acht Wochen zweimal täglich orales CBD (10 mg). Es kann keine signifikante Verbesserung der Krankheitssymptomatik und -aktivität gezeigt werden.

Zu Morbus Crohn gibt es weiterhin eine bislang unveröffentlichte Studie, die THC und CBD untersucht (NCT01826188, 2013). In dieser randomisiert-kontrollierten Studie werden  $n = 50$  Morbus Crohn-Patienten im Alter von 20 bis 85 Jahren mit Cannabis-Öl, das  $5 \text{ mg ml}^{-1}$  THC und  $50 \text{ mg ml}^{-1}$  CBD enthält, therapiert. Die Vergleichsmedikation ist ein Placebo-Öl. Die Behandlungsdauer soll acht Wochen betragen. Der primäre Endpunkt ist eine Remission, sekundäre Endpunkte umfassen eine Verringerung des CDAI, eine Verbesserung endoskopischer Befunde und der Entzündungsaktivität. Außerdem wird eine Verbesserung der Lebensqualität evaluiert und UAW sollen dokumentiert werden. (vgl. NCT01826188, 2013)

Die Cochrane-Übersichtsarbeit von Kafil et al. (2018b) untersucht die Evidenz von Cannabis zur Therapie von **Colitis Ulcerosa**. Die systematische Recherche ergibt zwei RCT. Die Ergebnisse dieser Studien sind laut Autoren nicht ausreichend, um Handlungsempfehlungen formulieren zu können, da die Dosierungen und Medikamente uneinheitlich und die Fallzahlen zu klein seien. Außerdem müsse es künftig Studien zur Langzeitwirkung geben sowie zur Behandlung inaktiver Krankheitsphasen. (vgl. Kafil et al., 2018b)

## *Kapitel 6 Diskussion und Schlussfolgerungen*

Naftali et al. (2018) untersuchen  $n = 28$  Patienten mit Colitis Ulcerosa. Die Patienten der Interventionsgruppe erhalten acht Wochen lang pro Tag zwei Cannabis-Zigaretten (11,5 mg THC). Die Krankheitsaktivität verbessert sich unter der Cannabis-Behandlung signifikant gegenüber der Placebo-Medikation ( $p < 0,01$ ). Auch endoskopisch ergeben sich Hinweise auf einen positiven Effekt ( $p = 0,01$ ). (vgl. Naftali et al., 2018)

Eine andere Studie behandelt Patienten mit Colitis Ulcerosa mit CBD (Irving et al., 2018). Diese RCT hat  $n = 60$  erwachsene Teilnehmer. Behandelt werden die Patienten über zehn Wochen zweimal täglich mit bis zu 250 mg CBD in Kapselform. Die Vergleichsgruppe erhält Placebo-Kapseln. Das primäre Outcome ist eine Remission, sekundäre Endpunkte umfassen veränderte Entzündungsparameter aus Blutproben, Stuhlproben und Fragebögen zu Krankheitssymptomen. Die Remissionsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen der Interventions- und der Placebogruppe. Es zeigen sich jedoch Hinweise auf eine Verbesserung der von den Patienten evaluierten Lebensqualität. (vgl. Irving et al., 2018)

Die vorliegende Arbeit ermöglicht durch die systematische Herangehensweise einen detaillierten Überblick über die aktuelle Literatur zum Thema Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen. Die dargestellte Evidenz kann helfen, Behandlungsempfehlungen im noch neuen und im klinischen Alltag wenig erprobten Feld zu medizinischem Cannabis zu entwickeln. Die erarbeiteten Forschungsdesiderate können Anreiz für künftige Projekte zur medizinischen Anwendung von pflanzlichen sowie synthetischen Cannabisprodukten zur Symptomverbesserung bisher schwer therapierbarer Erkrankungen schaffen.



# Anhang A

## Literaturrecherche

### A.1 Rechercheprotokolle

TABELLE A.1: Rechercheprotokoll der Globalrecherche.

Suchzeitraum	2006–2016	
Datum der Recherche	09.05.2016	
Methodiker	JK	
Datenbanken	Pubmed, Embase, Medline, PsycINFO	
Limitationen	englisch, deutsch, human, systematische Übersichtsarbeit, Metaanalyse	
Suchläufe	1. Cannabis OR Cannabinoid* OR hemp OR hanf (ti, ab) 2. Mariuana OR Marihuana OR Marijuana (ti, ab) 3. 1 OR 2	
gefundene Studien	Pubmed	133
	Embase	100
	Medline	123
	PsycINFO	115

Diese Tabelle zeigt die Details zur Globalrecherche.

## *Kapitel A Literaturrecherche*

TABELLE A.2: Rechercheprotokoll der Aktualisierungsrecherche.

Suchzeitraum	2014–2016
Datum der Recherche	18.07.2016
Methodiker	JK
Datenbanken	Pubmed, Embase, Medline, PsycINFO
Limitationen	englisch, human
Suchläufe	Medical marihuana OR medical marijuana OR medical mariuana OR medical cannabis OR pharmaceutical marihuana OR pharmaceutical marijuana OR pharmaceutical mariuana OR pharmaceutical cannabis (ti, ab)
gefundene Studien	Pubmed      66
	Embase      155
	Medline      55
	PsycINFO    91

Diese Tabelle zeigt die Details zur Aktualisierungsrecherche.

Anhang B

**ROBIS**

## B.1 Andrzejewski et al. (2016)

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/ <del>N</del> /N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/ <del>N</del> /NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/ <del>H</del> IGH/UNCLEAR
Rationale for concern: <b>Eligibility criteria were not detailed enough.</b>	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/ <del>N</del> /NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/ <del>N</del>
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/ <del>H</del> IGH/UNCLEAR
Rationale for concern: <b>There is insufficient information about the search strategy.</b>	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/ <del>N</del>
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/ <del>P</del> N/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/ <del>P</del> N/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/ <del>UNC</del> LEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/ <del>NI</del>
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/ <del>PN</del> /N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/ <del>NI</del> /NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/ <del>HIGH</del> /UNCLEAR
Rationale for concern: <b>Risk of bias of the primary studies was not assessed.</b>	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	High	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	High	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	Unclear	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	High	

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/ <del>PN</del> /N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/ <del>HIGH</del> /UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## B.2 Koppel et al. (2014)

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/ <del>N</del>
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/ <del>H</del> IGH/UNCLEAR
Rationale for concern: Eligibility criteria are not stated clearly.	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/ <del>N</del> /NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/ <del>H</del> IGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	<del>X</del> /PY/ <del>P</del> /N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/ <del>H</del> IGH/UNCLEAR
Rationale for concern: There were some discrepancies between the paper text and data about the studies in the appendix.	



DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/ <del>N</del>
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	High	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	Low	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	High	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	Low	

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## B.3 Gloss und Vickrey (2014)

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	✗/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	✗/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	✗/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	✗/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	✗/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	✗/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	✗/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	✗/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	✗/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	✗/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	✗/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	✗/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/ <del>NI</del>
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	✗/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/ <del>P</del> X/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/ <del>P</del> X/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	✗/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/ <del>P</del> X/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	✗/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Low	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	Low	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	Low	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	Low	

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	✗/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	✗/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	✗/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## B.4 Yap et al. (2015)

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/ <del>N</del> /NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern: Risk of Bias was not formally assessed. Data were not reported sufficiently.	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern: There is insufficient information about statistical methods.	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Low	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	Low	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	High	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	High	

RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## B.5 Volz et al. (2016)

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------



## Phase 2: Identifying concerns with the review process

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/ <del>P</del> /N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/ <del>P</del> /PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<del>Y</del> /PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/ <del>NI</del>
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/ <del>N</del> /N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Low	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	Low	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	Low	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	Low	


RISK OF BIAS IN THE REVIEW	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/ <del>PY</del> /PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	<del>X</del> /PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Anhang C


# **SIGN Systematische Übersichtsarbeiten**

## C.1 Andrzejewski et al. (2016)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Andrzejewski, K., R. Barbano und J. Mink (2016). Cannabinoids in the treatment of movement disorders: A systematic review of case series and clinical trials. <i>Basal Ganglia</i> 6 (3), 173–181.		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
<b>Section 1: Internal validity</b>		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>


1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>			
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b>		

## C.2 Koppel et al. (2014)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Koppel, B. S., J. C. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Youssof, G. Gronseth und D. Gloss (2014). Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders - Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 82 (17), 1556–1563		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
<b>Section 1: Internal validity</b>		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>

1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>			
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b> The Methods Section is very short.		


### C.3 Gloss und Vickrey (2014)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> <small>SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i></small>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Gloss, D. und B. Vickrey (2014). Cannabinoids for epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (3)		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
<b>Section 1: Internal validity</b>		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>




1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b>	

## C.4 Yap et al. (2015)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Yap, M., L. Easterbrook, J. Connors und L. Koopmans (2015). Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> 51 (5), 491–496		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
Section 1: Internal validity		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>


1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input checked="" type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b> 1.2 There is no detailed search strategy, only key words.	

## C.5 Whiting et al. (2015)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Whiting, P. F., R. F. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A. V. Hernandez, J. C. Keurentjes, S. Lang, K. Misso und S. Ryder (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. <i>JAMA</i> 313 (24), 2456–2473.		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
Section 1: Internal validity		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no reject
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> If no reject
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b>	

## C.6 Volz et al. (2016)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses</b> SIGN gratefully acknowledges the permission received from the authors of the AMSTAR tool to base this checklist on their work: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <a href="http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10">http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10</a> [cited 10 Sep 2012]</i>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Volz, M., B. Siegmund und W. Häuser (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie. <i>Der Schmerz</i> 30 (1), 37–46		
Guideline topic:		Key Question No:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO reject. IF YES complete the checklist.		
Checklist completed by:		
Section 1: Internal validity		
<b>In a well conducted systematic review:</b>		<b>Does this study do it?</b>
1.1	The research question is clearly defined and the inclusion/ exclusion criteria must be listed in the paper.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.2	A comprehensive literature search is carried out.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/> <b>If no reject</b>
1.3	At least two people should have selected studies.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	At least two people should have extracted data.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The status of publication was not used as an inclusion criterion.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The excluded studies are listed.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	The relevant characteristics of the included studies are provided.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>


1.8	The scientific quality of the included studies was assessed and reported.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.9	Was the scientific quality of the included studies used appropriately?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1.10	Appropriate methods are used to combine the individual study findings.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.11	The likelihood of publication bias was assessed appropriately.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not applicable <input type="checkbox"/>
1.12	Conflicts of interest are declared.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>		
2.1	What is your overall assessment of the methodological quality of this review?	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	<b>Notes:</b>	

## Anhang D

### **SIGN Einzelstudien**




## D.1 Carroll et al. (2004)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Carroll, C., P. Bain, L. Teare, X. Liu, C. Joint, C. Wroath, S. Parkin, P. Fox, D. Wright und J. Hobart (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease - a randomized double-blind crossover study. <i>Neurology</i> 63 (7), 1245–1250			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop-Out: 2/19 (10.5%), Bereavement, side-effects on Placebo	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	yes
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>No significant change could be found for any of the pre-specified outcomes. Adverse events were more often observed during the application of cannabis, and they were dose-dependent. Only 17 of the 19 patients which started the study were analyzed. Some data are missing.</b>	

## D.2 Chagas et al. (2014)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
<p>Study identification (<i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i>)  Chagas, M. H. N., A. W. Zuardi, V. Tumas, M. A. Pena-Pereira, E. T. Sobreira, M. M. Bergamaschi, A. C. dos Santos, A. L. Teixeira, J. E. Hallak und J. A. S. Crippa (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. <i>Journal of Psychopharmacology</i> 28 (11), 1088–1098</p>		
Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>		
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):		
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>		
<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	no drop-out
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	unsure
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There were no significant results for UPDRS and the neuroprotective measures. PDQ-39 showed significant improvement. Randomization and allocation concealment were not described sufficiently in this study. Outcomes were not stated as “primary” or “secondary”.</b>	

### D.3 Collin et al. (2010)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Collin, C., E. Ehler, G. Waberzinek, Z. Alsindi, P. Davies, K. Powell, W. Notcutt, C. O'leary, S. Ratcliffe und I. Nováková (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. <i>Neurological research</i> 32 (5), 451–459			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Intervention: 10%, Placebo: 9%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	The results are not significant.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Only secondary outcomes.
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>The results are not significant. There is insufficient information about the whole randomization and blinding process.</b>	


## D.4 Consroe et al. (1991)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Consroe, P., J. Laguna, J. Allender, S. Snider, L. Stern, R. Sandyk, K. Kennedy und K. Schram (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. <i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i> 40 (3), 701–708			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop-out rate: 16.6 %, withdrawal for reasons unrelated to the trial.	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	there were no significant results.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Randomization and allocation concealment are not specified.</b>	




## D.5 Cunha et al. (1980)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Cunha, J., E. Carlini, A. E. Pereira, O. L. Ramos, C. Pimentel, R. Gagliardi, W. Sanvito, N. Lander und R. Mechoulam (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. <i>Pharmacology</i> 21 (3), 175–185			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out rate: unclear, as there was no clear time-wise endpoint	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input checked="" type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Outcomes are not stated clearly and clinical evaluation was subjective. Further, there are no details about randomization, blinding and allocation concealment. No statistical analysis is described. Blinding could have been impaired as one patient switched from placebo to intervention group. In addition, there was no clear time-based endpoint, where outcomes had to be analyzed.</b>	

## D.6 Curtis et al. (2009)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Curtis, A., I. Mitchell, S. Patel, N. Ives und H. Rickards (2009). A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. <i>Movement Disorders</i> 24 (15), 2254–2259			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out: 16% (7 patients of 44); 2 because of adverse events	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	yes
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>For the primary outcome, there was no significant result. Some of the secondary outcomes, such as neuropsychiatric outcomes, showed significant effects and chorea improved significantly.</b>	

## D.7 Fox et al. (2002)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Fox, S. H., M. Kellett, A. P. Moore, A. R. Crossman und J. M. Brotchie (2002). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. <i>Movement Disorders</i> 17 (1), 145–149			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop-out: 13.3% because of AEs	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	there were no significant results.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Allocation concealment is mentioned but not described. Only patients who completed the trial were statistically analyzed.</b>	


## D.8 Freeman et al. (2006)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
<p>Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)  Freeman, R., O. Adeganmi, M. Waterfield, A. Waterfield, D. Wright und J. Zajicek (2006).  The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: A multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). <i>International Urogynecology Journal</i> 17 (6), 636–641.</p>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	51% drop-out rate (mostly because of incomplete data)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	not certain because of high drop-out rates and imbalance between the groups at baseline
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There was a significant reduction in urge incontinence episodes. Nevertheless, there are some important quality failures within the implementation of this study, such as high drop-out rates (and only analysis of completed patient data), imbalance between the groups at baseline and insufficient reporting at some point. This might have caused bias.</b>	




## D.9 Kavia et al. (2010)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Kavia, R., D. De Ridder, C. Constantinescu, C. Stott und C. Fowler (2010). Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 16 (11), 1349–1359			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out: 12,6 %	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	yes
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Blinding is not described clearly.</b>	

## D.10 López-Sendón Moreno et al. (2016)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) López-Sendón Moreno, J. L., J. G. Caldentey, P. T. Cubillo, C. R. Romero, G. G. Ribas, M. A. A. Arias, M. J. G. de Yébenes, R. M. Tolón, I. Galve-Roperh und O. Sagredo (2016). A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. <i>Journal of Neurology</i> 263 (7), 1390–1400			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop-out rate: 8 %	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	unsure
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There is insufficient information about allocation concealment. There were no severe adverse events corresponding to treatment but concomitantly no effects. There was not any improvement seen either. Statistical analysis was not appropriate. The groups differed at baseline.</b>	


## D.11 Mechoulam und Carlini (1978)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Mechoulam, R. und E. Carlini (1978). Toward drugs derived from cannabis. <i>Naturwissenschaften</i> 65 (4), 174–179			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	-	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			

*Kapitel D SIGN Einzelstudien*

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input checked="" type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There is insufficient information about any outcome measures, randomization, blinding, allocation concealment and statistical analysis. Further, the study is over 30 years old (1978).</b>	


## D.12 Mesnage et al. (2004)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Mesnage, V., J. Houeto, A. Bonnet, I. Clavier, I. Arnulf, F. Cattelin, G. Le Fur, P. Damier, M. Welter und Y. Agid (2004). Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 27 (3), 108–110			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b> ? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+			
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out: 4% because of nausea	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input checked="" type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	--
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	--
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Randomization and blinding are not specified. Outcome measures are not explicitly described. There is no information about statistical analysis. Placebo is not specified. Sample size is only n=4.</b>	




## D.13 Naftali et al. (2013)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Naftali, T., L. B.-L. Schleider, I. Dotan, E. P. Lansky, F. S. Benjaminov und F. M. Konikoff (2013). Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: A prospective placebo-controlled study. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 11 (10), 1276–1280. e1			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out: 18 %, but n=3 in the placebo group	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	the primary outcome did not show significant results.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There is insufficient information about allocation concealment.</b>	

## D.14 Sieradzan et al. (2001)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Sieradzan, K., S. Fox, M. Hill, J. Dick, A. Crossman und J. Brotchie (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. <i>Neurology</i> 57 (11), 2108–2111			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out: 22 % because of AEs	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	unsure
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Randomization and blinding are not specified. Allocation concealment is not described. Treatment and control groups are not described appropriately. Only the patients who completed the trial were analyzed.</b>	


## D.15 Tomida et al. (2006)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Tomida, I., A. Azuara-Blanco, H. House, M. Flint, R. G. Pertwee und P. J. Robson (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. <i>Journal of Glaucoma</i> 15 (5), 349–353			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	-	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			

*Kapitel D SIGN Einzelstudien*

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	uncertain
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Randomization, allocation concealment and blinding are not described in detail. There is insufficient information about the study design and the different groups. Sample size was very small.</b>	


## D.16 Vaney et al. (2004)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Vaney, C., M. Heinzel-Gutenbrunner, P. Jobin, F. Tschopp, B. Gattlen, U. Hagen, M. Schnelle und M. Reif (2004). Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. <i>Multiple Sclerosis</i> 10 (4), 417–424			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Group A: n=6 (21%), Group B: n=1 (3%)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No significant effects.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>No significant results. Allocation concealment is not clearly described. Groups were different at baseline.</b>	




## D.17 Wade et al. (2004)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Wade, D. T., P. Makela, P. Robson, H. House und C. Bateman (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 10 (4), 434–441			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
In a well conducted RCT study...		Does this study do it?	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Intervention group: n=3 (3,8%), placebo group: n=3 (3,8%)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	No significant results.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>There is insufficient information about how to deal with missing patient data and about allocation concealment. The results concerning the research question are not significant.</b>	

## D.18 Wong et al. (2012)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Wong, B. S., M. Camilleri, D. Eckert, P. Carlson, M. Ryks, D. Burton und A. R. Zinsmeister (2012). Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. <i>Neurogastroenterology &amp; Motility</i> 24 (4), 358–e16			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop-out rate: 3% (n=1) due to adverse event	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>


SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input checked="" type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	there were no significant results.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>The concealment method is not clearly described.</b>	

## D.19 Zadikoff et al. (2011)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) Zadikoff, C., P.Wadia, J. Miyasaki, R. Chen, A. Lang, J. So und S. Fox (2011). Cannabinoid, CB1 agonists in cervical dystonia: Failure in a phase IIa randomized controlled trial. <i>Basal Ganglia</i> 1 (2), 91–95			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	Drop out 22 % (one because of AEs, the other was lost to follow-up)	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input checked="" type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	There were no significant effects observed.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	yes
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	
	<b>Allocation concealment and blinding are not described clearly. Only the patients who completed the trial were analyzed.</b>	

## D.20 Zajicek et al. (2003)

		<b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) Zajicek, J., P. Fox, H. Sanders, D. Wright, J. Vickery, A. Nunn, A. Thompson, U. M. research group et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> 362 (9395), 1517–1526.			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>SECTION 1: INTERNAL VALIDITY</b>			
<b>In a well conducted RCT study...</b>		<b>Does this study do it?</b>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3	An adequate concealment method is used.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4	The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	CBE group: n=12, THC group: n=19, Placebo group: n=15	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input checked="" type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input checked="" type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Results not significant.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	



Anhang E

Evidenztabellen

TABELLE E. 1: Systematische Übersichtsarbeiten.

Allgemeine Informationen	Literatursuche	Patienten	Interventionen	Outcomes und Methoden	Anmerkungen
<b>Morbus Parkinson</b>					
<i>Referenz</i> Andrzejewski et al. (2016)	<i>Datenbanken</i> PubMed, Web of Science, PsychInfo bis August 2015, clinicaltrials.gov, nur auf Englisch	k.A. zu Geschlecht und Alter, Pat. mit Morbus Parkinson	<i>Interventionen</i> CBD (75 oder 300 mg täglich) oral (6 Wochen); Nabilon (0,03 mg kg <sup>-1</sup> , jeweils eine Hälfte 12h und 1h vor Levodopa-Einnahme); orales Cannabidiol-Extrakt (0,25 mg kg <sup>-1</sup> THC täglich; 4 Wochen); CB1-Agonist SR141716 (20 mg täglich; 16 Tage)	<i>Outcomes</i> Veränderung im UPDRS und PDQ-39 (keine Veränderung bei UPDRS Teil 1-4, Verbesserung bei PDQ-39 bei 300 mg CBD); Veränderung in der Rush Dyskinesia Disability Scale (signifikante Verringerung); Veränderung im Dyskinesie-Teil des UPDRS, Punkt 32-34 (keine Veränderung); Veränderung im UPDRS Teil III und IV im ON-Stadium	<i>Limitationen</i> Methode der Übersichtsarbeit unklar <i>Finanzierung</i> k.A.
<i>Art der Studie</i> Systematische Übersichtsarbeit <i>n</i> (inkludierte Studien) <i>n</i> = 8 (n = 4 RCT, n = 2 Fallserien, n = 2 Open-Label-Studien) <i>OCBM-Evidenzgrad</i> 4	<i>Einschlusskriterien</i> k.A. <i>Ausschlusskriterien</i> k.A.		<i>Methoden</i> Vergleich Placebo		<i>Sonstiges</i> Hier werden nur Ergebnisse von RCT berichtet. Eine RCT wird hier ausgeschlossen (Mesnage et al., 2004) (zu hohes Risiko für Verzerrungen). Laut Autoren ungenügende Evidenz und zu viele Unterschiede in Dosierung und Anwendung.
<b>Chorea Huntington</b>					
<i>Referenz</i> Andrzejewski et al. (2016)	<i>Datenbanken</i> PubMed, Web of Science, PsychInfo bis August 2015, clinicaltrials.gov, nur auf Englisch	k.A. zu Geschlecht und Alter, Pat. mit Chorea Huntington	<i>Interventionen</i> CBD (10 mg kg <sup>-1</sup> /Tag, aufgeteilt in 2 Dosen täglich, 15 Wochen); Nabilon (1 oder 2 mg, aufgeteilt in 2 Dosen täglich, 5 Wochen); Sativex-Spray (THC+CBD, bis zu 12 Sprühstöße)	<i>Outcomes</i> Veränderung der Chorea-Schwere anhand Marsden & Quinn-Skala (keine Veränderung); Veränderung in der gesamten UHDRS (kein Unterschied, im Chorea-Teil und im NPI jedoch signifikanter Unterschied); Sicherheit (gut vertragen)	<i>Limitationen</i> Methode der Übersichtsarbeit unklar <i>Finanzierung</i> k.A.
<i>Art der Studie</i> Systematische Übersichtsarbeit <i>n</i> (inkludierte Studien) <i>n</i> = 3 <i>OCBM-Evidenzgrad</i> 4	<i>Einschlusskriterien</i> k.A. <i>Ausschlusskriterien</i> k.A.		<i>Methoden</i> Vergleich Placebo		<i>Sonstiges</i> Laut Autoren ungenügende Evidenz und zu viele Unterschiede in Dosierung und Anwendung.
<i>ROBIS</i> hohes Risiko <i>SIGN</i> niedrige Qualität <i>Zeitraum</i> bis August 2015					

(Fortsetzung folgt)

TABELLE E.1 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Literatursuche	Patienten	Interventionen	Outcomes und Methoden	Anmerkungen
<b>Dystonien</b>					
<i>Referenz</i> Andrzejewski et al. (2016)	<i>Datenbanken</i> PubMed, Web of Science,	k.A. zu Geschlecht und Alter,	<i>Interventionen</i> Einmaldosis (0,03 mg kg <sup>-1</sup> );	<i>Outcomes</i> Veränderung in der	<i>Limitationen</i> Methode der Übersichtsar-
<i>Art der Studie</i> Systematische Übersichtsarbeit	PsychInfo bis August 2015, clinicaltrials.gov, nur auf	Pat. mit primären Dystonien	Dronabinol (bis zu 15 mg) (3	Nabilon	beit unklar
<i>n (inkludierte Studien)</i>	Englisch		Wochen)	(3 h);	<i>Finanzierung</i>
<i>n = 3 (n = 2 RCT, n = 1 Open</i>	<i>Einschlusskriterien</i>		<i>Vergleich</i>	Veränderung in der TWSTERS Teil A (keine	k.A.
<i>Label Plotstudie)</i>	k.A.		Placebo	k.A. zu Bias-Risiko-Bewertung	<i>Sonstiges</i>
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>			<i>Methoden</i>	Hier werden nur Ergebnisse
4	k.A.			k.A. zu Bias-Risiko-Bewertung	von RCT berichtet. Laut Au-
<i>ROBIS</i>					toren ungenügende Evidenz
hohes Risiko					und zu viele Unterschiede in
<i>SIGN</i>					Dosierung und Anwendung.
niedrige Qualität					
<i>Zeitraum</i>					
bis August 2015					
<b>Epilepsie</b>					
<i>Referenz</i> Gloss und Vickrey (2014)	<i>Datenbanken</i> Cochrane Epilepsy Group	Männer und Frauen jeden Al-	<i>Interventionen</i> jegliche Marijuana-Art, THC	<i>Outcomes</i> primär: Anfallsfreiheit (keine Anfälle für 12	<i>Limitationen</i> Alle inkludierten Studien
<i>Art der Studie</i> Systematische Übersichtsarbeit	Specialized Register, CEN- TRAL, CINHAL, ISI Web	ters mit Epilepsie	(synthetisch/natürlich),	Monate oder dreimal das längste anfalls-	(n = 4) haben ein hohes
<i>n (inkludierte Studien)</i>	of Knowledge, ClinicalTri- als.gov		nationspräparate, zur oralen	freie Intervall vor der Intervention); sekun-	Risiko für Verzerrungen;
n=4			Aufnahme oder Inhalation	där: Ansprechen (≥ 50% Reduktion der An-	sind qualitativ minderwertig
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Einschlusskriterien</i>		zur Anfallskontrolle, auch	fallshäufigkeit), UAW, Lebensqualität	und mehr als 20 Jahre alt.
1	RCT, mit oder ohne Verblin-		zusätzlich zur Standardme-	<i>Methoden</i>	<i>Finanzierung</i>
<i>ROBIS</i>	dung		dikation	Bias-Bewertung: Cochrane Risk of Bias	k.A.
niedriges Risiko	<i>Ausschlusskriterien</i>		<i>Vergleich</i>	Tool, ORBIT study classification scheme	<i>Sonstiges</i>
<i>SIGN</i>	andere Studiendesigns		k.A.		Keine der Studien kann
hohe Qualität					eingeschlossen werden.
<i>Zeitraum</i>					
bis September 2013					
(Fortsetzung folgt)					

TABELLE E.1 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Literatursuche	Patienten	Interventionen	Outcomes und Methoden	Anmerkungen
<b>Multiple Sklerose</b>					
<i>Referenz</i>	<i>Datenbanken</i>		<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Koppel et al. (2014)	Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, Scopus bis Januar 2013	k.A. über Geschlecht und Alter, Pat. mit Blasen-funktionsstörungen bei MS und/oder Tremor bei MS	CBE als Spray (2,5 mg CBD und 2,7 mg THC pro Anwendung, max. 25 mg/Tag; 10 Wochen); THC, oral und orales CBE (CBE/THC: 2/1, max. 25 mg THC/Tag; 13 Wochen); THC, oral und orales CBE (Kapseln: 2,5 mg THC und 0,9 mg CBE, max. 30 mg THC/Tag; 6 Wochen); THC (2,5 mg) und CBE (1,25 mg) in Kapseln (4 Wochen); 3-Tage-Tagebuch vor und nach 13 Wochen); CBE als Spray (selbst titrierte Dosis; 14 Wochen); THC, oral und CBE, oral (Kapseln mit 2,5 mg THC; Zieldosis: 125 mg kg <sup>-1</sup> 2×/Tag; 2 Wochen)	Blase: keine signifikante Reduktion von Inkontinenzepisoden, Nykturie und Drang, aber weniger Entleerungen tagsüber ( $p = 0,048$ ), nachts ( $p = 0,007$ ) und in 24 h ( $p = 0,007$ ), Verbesserung in i-QOL; Verbesserung in CRS ( $-7,98$ ) nicht signifikant; keine Veränderung in VAS ( $p = 0,408$ ) und Fragebogen ( $p = 0,83$ ), aber bei Tagebüchern ( $p=0,006$ ); keine Veränderung bei Tagebüchern ( $p = 0,24$ ); Veränderung bei Inkontinenzepisoden und i-QOL und Urodynamik. Tremor: keine Veränderung in VAS ( $p = 0,810$ ); CRS ( $p = 0,308$ ); Tagebüchern ( $p = 0,25$ ); NRS ( $p = 0,255$ ); mean tremor index score ( $p = 0,55$ ), Funktionstests, Verschlechterung im Fingertapping-Test	methodisches Vorgehen der Übersichtsarbeit unklar <i>Finanzierung</i> finanzielle Unterstützung durch die AAN <i>Sonstiges</i> Inkonsistente Ergebnisse, Autoren kritisieren Mangel an objektiven Maßen. Wahrscheinlich Effekt bei Anzahl der täglichen Blasenentleerungen.
<i>Art der Studie</i>	<i>Einschlusskriterien</i>		<i>Vergleich</i>	<i>Methoden</i>	
Systematische Übersichtsarbeit	unklar formuliert		Placebo, nicht näher beschrieben, aktiver Vergleich	Studienklassifikation nach AAN's therapeutic scheme	
$n = 7$ , davon $n = 5$ zu Tremor und $n = 5$ zu Blasen-funktionsstörungen	<i>Ausschlusskriterien</i>				
<i>OCBM-Evidenzgrad</i>	Umfragen, Fallserien, nicht-placebo-kontrollierte Studien, nicht-neurologische Indikationen				
3					
<i>ROBIS</i>					
hohes Risiko					
<i>SIGN</i>					
akzeptable Qualität					
<i>Zetraum</i>					
bis Januar 2013					

(Fortsetzung folgt)

TABELLE E.1 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Literatursuche	Patienten	Interventionen	Outcomes und Methoden	Anmerkungen
<b>Glaukom</b>					
<i>Referenz</i> Whiting et al. (2015)	<i>Datenbanken</i> 28 Datenbanken, u.a. Medline, Embase, PubMed, PsycINFO, bis April 2015, keine Sprach einschränkung	k.A. von Kriterien, in der eingeschlossenen Studie Tomida et al. (2006) $n = 6$ Patienten mit Glaukom	<i>Interventionen</i> 5 mg THC, 20 mg CBD jeweils 1 × / Tag, als oromukosales Spray (5 Wochen) <i>Vergleich</i> Placebo-Spray	<i>Outcomes</i> Unterschiede im IOP (kein Unterschied) <i>Methoden</i> Bewertung des Bias-Risikos mit Cochrane Risk of Bias Tool	<i>Limitationen</i> nur eine Studie inkludiert mit wenigen Patienten <i>Finanzierung</i>
<i>n (inkludierte Studien)</i> $n = 1$	<i>Einschlusskriterien</i> RCT mit Vergleich von Cannabinoiden gegenüber Standardtherapie, Placebo oder keiner Therapie zur Indikation IOP bei Glaukom				<i>Sonstiges</i> laut Whiting et al. (2015) kein Unterschied, laut Tomida et al. (2006) ein zwar statistisch signifikanter aber klinisch nicht relevanter Unterschied
<i>OCBM-Evidenzgrad</i> 1					
<i>ROBIS</i> niedriges Risiko					
<i>SIGN</i> hohe Qualität	<i>Ausschlusskriterien</i> k.A.				
<i>Zeitraum</i> bis April 2015					
<b>Gastroenterologische Erkrankungen</b>					
<i>Referenz</i> Volz et al. (2016)	<i>Datenbanken</i> CENTRAL, PubMed bis März 2015, Clinicaltrials.gov	Männer und Frauen, jedes Alter, jede Ethnie, mit CED (M. Crohn, Colitis Ulcerosa, Colitis indeterminata, Reizdarmsyndrom, chronische Pankreatitis; Diagnose nach etablierten Kriterien)	<i>Interventionen</i> gerauchter oder oral zugeführter Medizinalhanf, oral oder nasal zugeführte synthetische Cannabinoide <i>Vergleich</i> Placebo, andere Medikation, keine Therapie	<i>Outcomes</i> Wirksamkeit (Schmerzreduktion, Verbesserung des allgemeinen Befindens, Diarrhoe, Verbesserung von Appetit und Gewicht, Übelkeit, Lebensqualität, Remission bei CED), Verträglichkeit (Drop-out wegen NW), Sicherheit (schwere NW, Tod) Auswertung qualitative Darstellung, denn Datenlage unzureichend für quantitative Analyse, Evidenzbewertung mit Cochrane Risk of Bias Table (Higgins und Green, 2011)	<i>Limitationen</i> Nur eine eingeschlossene Studie, zu wenige Patienten ( $n = 21$ ), keine signifikanten Ergebnisse, hohes Bias-Risiko und geringe statistische Power der eingeschlossenen Studie <i>Finanzierung</i> Die Autoren der Übersichtsarbeit erhielten Honorare verschiedener Pharmakonzerne
<i>Art der Studie</i> Systematische Übersichtsarbeit <i>n (inkludierte Studien)</i> $n = 1$	<i>Einschlusskriterien</i> RCT, quasi-RCT, Cross-over-Studien (Berücksichtigung von Carry-Over-Effekten), EERW-Studien, $\geq 1$ der gesuchten Outcomes, $\geq 4$ Wochen Behandlungsdauer				<i>Sonstiges</i> Forderung nach mehr RCT mit mehr Patienten.
<i>OCBM-Evidenzgrad</i> 1	<i>Ausschlusskriterien</i> unvollständig veröffentlichte Studien, Cannabinoide primär als Bedarfsmedikation				
<i>ROBIS</i> niedriges Risiko					
<i>SIGN</i> hohe Qualität					
<i>Zeitraum</i> bis März 2015					

Diese Tabelle zeigt die jeweils eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, geordnet nach den einzelnen Indikationen. Neben methodischen Informationen sind jeweils Details zur Literaturrecherche der jeweiligen Arbeit sowie die eingeschlossenen Patienten, Interventionen, Vergleiche und Endpunkte dargestellt. Außerdem enthält die Tabelle Limitationen der Arbeiten und sonstige Anmerkungen. *Abkürzungen:* RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; OCEBM – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; k.A. – keine Angabe; CBD – Cannabidiol; THC – Tetrahydrocannabinol; UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; PDQ-39 – Parkinson’s Disease Questionnaire; UHDRS – Unified Huntington’s Disease Rating Scale; NPI – Neuropsychiatric Inventory; TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; UAW – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CBE – Cannabix-Extrakt; i-QOL – Incontinence Quality of Life; VAS Visuelle Analogskala; CRS – Category Rating Scale; NRS – Numerische Ratingskala; IOP – Intraocular Pressure; CED – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; EERW – Enriched Enroll ment Randomized Withdrawal; NW – Nebenwirkungen.

TABELLE E.2: Morbus Parkinson: Randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Carroll et al. (2004)</b>				
<u>Referenz</u>				
Carroll et al. (2004)				
<u>Art der Studie</u>				
Crossover-RCT				
<u>n (Patientenanzahl)</u>				
n = 19				
<u>OCCEM-Evidenzgrad</u>				
2				
<u>SIGN</u>				
akzeptable Qualität				
<u>Studiendauer</u>				
10 Wochen, davon 4 Behandlungswochen pro Phase, dazwischen 2 Wochen Auswaschphase				
<b>Sieradzan et al. (2001)</b>				
<u>Referenz</u>				
Sieradzan et al. (2001)				
<u>Art der Studie</u>				
Crossover-RCT				
<u>n (Patientenanzahl)</u>				
n = 9				
<u>OCCEM-Evidenzgrad</u>				
2				
<u>SIGN</u>				
niedrige Qualität				
<u>Studiendauer</u>				
2 Wochen (2 Tage Intervention, dazwischen 2 Wochen)				

(Fortsetzung folgt)

TABELLE E.2 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Chagas et al. (2014)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Chagas et al. (2014)	$n = 15$ Männer, $n = 6$ Frauen > 45 Jahre mit idiopathischem M. Parkinson, seit $\geq 1$ Monat stabile Dosis anderer Parkinson-Medikamente, auf Hoehn & Yahr-Skala 1 – 3	CBD-Kapseln ( $n = 7$ : 75 mg/Tag; CBD-Kapseln ( $n = 7$ : 300 mg/Tag), Einnahme abends	Parkinson-Symptomatik: UPDRS (ON gesamt: Placebo: 3,83; CBD 75 mg: 3,00; CBD 300 mg: 6,57; Teil I: $p = 0,493$ ; $F = 0,737$ ; Teil II: $p = 0,146$ ; Teil III: $p = 0,675$ ; Teil IV: $p = 0,538$ ; $F = 0,644$ ), Funktionalität und Wohlbefinden: PDQ-39-Fragebogen (gesamt: Placebo: 6,50; CBD 75 mg: 10,00; CBD 300 mg: 25,57; $p = 0,034$ ; $F = 4,142$ ; Mobilität: $p = 0,106$ ; $F = 2,574$ ; ADL: $p = 0,022$ ; $F = 4,847$ ; Wohlbefinden: $p = 0,060$ ; $F = 3,339$ ; Stigma: $p = 0,038$ ; soziale Unterstützung: $p = 0,694$ ; Kognition: $p = 0,332$ ; Kommunikation: $p = 0,531$ ; $F = 0,657$ ; körperliches Unwohlsein: $p = 0,292$ ; $F = 1,323$ ), UAW: UKU-Fragebogen (k.A.), BDNF-Spiegel ( $p = 0,855$ ; $F = 0,158$ ), H1-MRS (NAACre rechts: $p = 0,875$ ; NAACre links: $p = 0,183$ ; $F = 1,890$ )	geringe Stichprobengröße und Studiendauer, Randomisierung unklar
Art der Studie	M. Parkinson, seit $\geq 1$ Monat stabile Dosis anderer Parkinson-Medikamente, auf Hoehn & Yahr-Skala 1 – 3	Vergleich mit Placebo		Finanzierung
RCT mit 3 Armen				
$n$ (Patientenanzahl)				
$n = 21$				
OCBM-Evidenzgrad				
3				
<i>SIGN</i>				
niedrige Qualität	atypisches Parkinsonoid, psychiatrische Störungen, Demenz (nach DSM IV), relevante Komorbiditäten, vorheriger Cannabis-Konsum			
Studiendauer				
7 Wochen (1 Woche Baseline, 6 Behandlungswochen, 3 Behandlungsarme)				

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation *Morbus Parkinson* eingeschlossenen Einzelstudien. Es werden drei Studien eingeschlossen. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. Abkürzungen: RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE – Mini Mental State Examination; THC – Tetrahydrocannabinol; CBD – Cannabidiol; KI – 95 %-Konfidenzintervall; PDQ-39 – Parkinson's Disease Questionnaire; VAS – Visuelle Analogskala; ADL – Activities of Daily Living; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; NB – Nabilon; PL – Placebo; DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; UKU – Urdvalg for Kliniske Undersøgelser; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; H1-MRS – H1-Magnetresonanztomografie.

TABELLE E.3: Chorea Huntington: Randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Curtis et al. (2009)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Curtis et al. (2009)	$n = 22$ Männer und $n = 22$ Frauen, $n > 18$ , mit klinischer Diagnose Chorea Huntington	$n = 22$ : Nabilon (Kapseln, 1 oder 2 mg/Tag: Beginn mit 250 µg abends, dann alle 4 Tage 250 µg mehr, in den letzten 10 Tagen 2 × 500 µg oder 2 × 1 mg, zum Schluss wieder Reduktion) – Placebo	primär: mUHDRS (95% – $KI [-1, 80; 3, 52]$ ; $p = 0, 5$ ), sekundär: Chorea (Chorea-Teil des mUHDRS: 95% – $KI [0, 44; 2, 92]$ ; $p = 0, 009$ ), cUHDRS (95% – $KI [-3, 41; 10, 55]$ ; $p = 0, 3$ ), bUHDRS (95% – $KI [-0, 11; 8, 13]$ ; $p = 0, 06$ ), NPI (95% – $KI [0, 20; 12, 66]$ ; $p = 0, 04$ ); UAW ( $n = 3$ schwere UAW)	Drop-Out ( $n = 7$ ) nicht in Analyse berücksichtigt, <i>Finanzierung</i>
<i>Art der Studie</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>	<i>Vergleich</i>		
Crossover-RCT	Allergie gegen Cannabinoide, Psychose in der Anamnese, Leberfunktionsstörung, Herzkreislauferkrankung, Schwangerschaft und Stillzeit	$n = 22$ : Placebo (k.A.) – Nabilon		Für primäres Outcome kein signifikantes Ergebnis, jedoch signifikante Verbesserung im NPI und Chorea-Teil des mUHDRS. Kein Unterschied zwischen 1 und 2 mg Nabilon.
$n$ (Patientenanzahl)				
$n = 44$				
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>				
2				
<i>SIGN</i>				
akzeptable Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
15 Wochen (je 5 Behandlungswochen, dazwischen 5 Wochen Auswaschphase)				
<b>López-Sendón Moreno et al. (2016)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
López-Sendón Moreno et al. (2016)	$n = 14$ Männer und $n = 11$ Frauen, $n \geq 18$ , Medikation seit $\geq 6$ Wochen konstant, UHDRS: 5 – 50, MMSE $> 25$ , keine Depression oder Psychose	$n = 12$ : Sativex (oromukosales Spray: 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD; max. 12 Anwendungen/Tag) – Placebo	keine UAW in 8 Monaten (Schwindel und Aufmerksamkeitstörungen: $p = 0, 045$ ), keine Verschlechterung der klinischen Symptomatik (mUHDRS: $p = 0, 286$ ; cUHDRS: $p = 0, 824$ ; fUHDRS: $p = 0, 581$ ; HADS: $p = 0, 405$ ; NPI: $p = 0, 134$ ; bUHDRS: $p = 1, 00$ ), sekundär: Verbesserung der o.g. Scores (keine Verbesserung), Biomarker-Analyse (Proteinkonzentrationen, Endocannabinoid-, BDNF- und Monoaminspiegel im Liquor, Plasmaspiegel miR-34b, Toxinsensitivität von Hautfibroblasten, Expression des Endocannabinoidsystems bei Lymphozyten: CB2: $p < 0, 005$ )	Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn.
<i>Art der Studie</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>	<i>Vergleich</i>		
Crossover-RCT	Schwangerschaft und Stillzeit, Psychose oder Suizidalität in der Anamnese, Erkrankungen der Mundhöhle, sonstige Kontraindikationen für Einnahme, momentaner Cannabiskonsum	$n = 13$ : Placebo (in identischer Verpackung) – Sativex		Fundacion para la Investigacion Biomedica des Hospital Universitario Ramon y Cajal, GW Pharmaceuticals Ltd, Comunidad de Madrid
$n$ (Patientenanzahl)				<i>sonstiges</i>
$n = 26$				keine signifikanten Ergebnisse, laut Autoren waren die Pat. möglicherweise schon in zu späten Stadien der Erkrankung. Zwar keine schwerwiegenden UAW gezeigt, jedoch auch keine Wirkung. $n = 25$ Pat. beendeten die Studie.
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>				
2				
<i>SIGN</i>				
niedrige Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
36 Wochen (4 Wochen Baseline, dann je 12 Wochen pro Interventionsphase, zwischen den 2 Interventionsphasen 4 Wochen Auswaschphase, zum Schluss 4 Wochen)				

(Fortsetzung folgt)



TABELLE E.3 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Consroe et al. (1991)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Consroe et al. (1991)	$n = 8$ Männer und $n = 7$ Frauen, 17–66, mit Chorea Huntington, milder oder moderater Verlauf, seit $\geq 2$ Wochen keine Neuroleptika	$n = 6$ : CBD (Kapseln, insgesamt $10 \text{ mg kg}^{-1}$ /Tag, aufgeteilt in $2 \times 2$ Kapseln/Tag, Einnahme auf leeren Magen, mit Wasser) – Placebo	primär: Veränderung im Marsden & Quinn-Score (keine Veränderung: $p = 0,71$ ), Sicherheit (Cannabis side effect inventory: kein Unterschied: $p = 0,98$ ; klinische Tests: $p > 0,05$ ), sekundär: verschiedene Scores und Tests, bei allen: $p > 0,05$ ; UAW: kein signifikanter Unterschied	geringe Stichprobengröße, Randomisierung und Zuweisung nicht klar beschrieben.
Crossover-RCT	$n$ (Patientenanzahl)	Vergleich		Finanzierung
$n = 18$	Ausschlusskriterien	$n = 9$ : Placebo (identisch aussehende Kapseln mit Sesamöl) – CBD		US Food and Drug Administration
OCBEM-Evidenzgrad	Leber-, Lungen- oder Nierenerkrankung, kardiovaskuläre oder endokrinologische Erkrankung, Schwangerschaft und -risiko			sonstiges
2				$n = 15$ beendeten die Studie, keine signifikanten Ergebnisse, weder zu Wirksamkeit noch zu Sicherheit, möglicherweise zu geringe Dosis
<i>SIGN</i>				
niedrige Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
15 Wochen (1 Woche Baseline, je 6 Behandlungswochen, dazwischen 1 Woche Auswaschphase, zum Schluss 1 Woche)				

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation *Chorea Huntington* eingeschlossenen Einzelstudien. Es werden drei Studien eingeschlossen. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. *Abkürzungen*: RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; UHDRS – Unified Huntington's Disease Rating Scale; mUHDRS – motorische UHDRS; cUHDRS – kognitive UHDRS; bUHDRS – Verhaltens-UHDRS; fUHDRS – funktioneller UHDRS; NPI – Neuropsychiatric Inventory; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; KI – 95 %-Konfidenzintervall; MMSE – Mini Mental State Examination; CBD – Cannabidiol; THC – Tetrahydrocannabinol; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; CB2 – Cannabinoid-Rezeptor 2.

TABELLE E.4: Dystonie: Randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Zadikoff et al. (2011)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Zadikoff et al. (2011)	Frauen ( $n = 9$ ), 18 – 75, mit zervikaler Dystonie, seit $\geq 4$ Monaten keine Botox-Injektion, andere Medikamente unverändert seit $\geq 1$ Monat	Dronabinol-Tabletten (THC), zu Beginn $1 \times 2,5$ mg/Tag, dann Titrationsphase: Erhöhung alle 3 Tage, max. 15 mg/Tag (6 Tabletten, aufgeteilt in 2 Gaben), dann stabile Dosis für 9 Tage, danach wieder Reduktion	(2,5 mg THC), zu Beginn $1 \times 2,5$ mg/Tag, dann Titrationsphase: Erhöhung alle 3 Tage, max. 15 mg/Tag (6 Tabletten, aufgeteilt in 2 Gaben), dann stabile Dosis für 9 Tage, danach wieder Reduktion	Zu geringe Stichprobengröße, nur $n = 7$ von $n = 9$ Pat. werden analysiert. Verblindung und Zuweisung nicht klar beschrieben.
Crossover-RCT				
$n$ (Patientenanzahl)				
$n = 9$				
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>	<i>Vergleich</i>		<i>Finanzierung</i>
2	sekundäre Dystonie, Psychose in der Anamnese, Substanzmissbrauch, Cannabinoid-Konsum im letzten Monat, mangelnde Compliance (z.B. Fahrverbot)	passende Placebo-Tabletten		Dystonia Medical Research Foundation, einige Autoren erhielten Honorare von verschiedenen Pharmafirmen.
<i>SIGN</i>				<i>sonstiges</i>
niedrige Qualität				Keine signifikanten Ergebnisse. Laut Autoren könnte die Dosierung zu gering sein. $n = 7$ Pat. beendeten die Studie.
<i>Studiendauer</i>				
8 Wochen (jeweils 3 Behandlungswochen, bestehend aus 12 Tagen Titrationsphase und 9 Tagen stabiler Phase, dazwischen 2 Wochen Auswaschphase, davon erste 3 Tage Reaktionsphase)				
<b>Fox et al. (2002)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Fox et al. (2002)	$n = 9$ Frauen und $n = 6$ Männer, 33 – 63, mit klinischer Diagnose für primäre Dystonie, orale Medikation mit unzureichendem Effekt, seit $\geq 1$ Woche keine Medikamente gegen Dystonie	Nabilon-Kapsel Einzeldosis (0,03 mg kg <sup>-1</sup> THC, gerundet aufs nächste Gramm) <i>Vergleich</i> Placebo-Kapseln ähnlichen schmackts und ähnlicher Farbe	primär: Veränderung in der Burke-Fahn-Marsden-Skala anhand von Videoanalysen 1 h, 2 h und 3 h nach Nabilon-Gabe ( $p > 0,05$ ), sekundär: UAW ( $n = 2$ : Drop-Out wegen posturaler Hypotension und Sedierung), RR im Liegen und im Stehen (kein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Placebo: $p > 0,05$ )	zu geringe Studiendauer, nur $n = 13$ Pat. analysiert, keine exakten p-Werte.
Crossover-RCT				<i>Finanzierung</i>
$n$ (Patientenanzahl)				Dystonia Society (UK)
$n = 15$				<i>sonstiges</i>
<i>OCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>			keine signifikanten Effekte. Möglicherweise zu heterogene Pat. ( $n = 9$ : generalisierte Dystonie, $n = 6$ : segmentale Dystonie) und Nabilon laut Autoren möglicherweise ungeeignet.
2	sekundäre Dystonie (z.B. Chorea Huntington), mögliche Schwangerschaft, kognitive Dysfunktion, psychische NW auf Medikamente in der Anamnese, Psychose, Lebererkrankung, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen			
<i>SIGN</i>				
niedrige Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
2 Wochen (zwischen den Einzeldosen)				

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation *Dystonie* eingeschlossenen Einzelstudien. Es werden zwei Studien eingeschlossen. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. *Abkürzungen:* RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; THC – Tetrahydrocannabinol; TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; VAP – Visual Analogue Pain; GIS – Global Impression Scale; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; NW – Nebenwirkungen.

TABELLE E.5: Tremor und Blasenfunktionsstörungen bei MS: Randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Kavia et al. (2010)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Kavia et al. (2010)	Erwachsene $n = 98$ Frauen und $n = 37$ Männer mit überaktiver Blase ( $\geq 3$ Inkontinenzepisoden innerhalb von 5 Tagen) bei MS, mit unzureichendem Therapieerfolg von Anticholinergika (seit $\geq 2$ Wochen stabile Dosis)	$n = 67$ : Sativex-Spray (2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro 100 $\mu$ l, 100 $\mu$ l pro Sprühstoß), max. 8 Sprühstöße in 3 h bzw. 48 in 24 h, keine vorgeschriebene Zieldosis. Pfefferminzöl enthalten, um Geruch und Geschmack zu übertünchen.	primär: Veränderung der Inkontinenzepisoden ( $p = 0,569$ ), sekundär: Entleerungsdrang ( $p = 0,07$ ), Nykturie ( $p = 0,01$ ), Anzahl an Inkontinenzepisoden/Tag ( $p = 0,74$ ), Veränderung der Symptomatik anhand Anzahl an Inkontinenzepisoden/Tag ( $p = 0,001$ ), Urinvolumen (Reduktion um 83 ml vs. Placebo: 25 ml), Anzahl der Entleerungen tagsüber ( $p = 0,044$ ) und Anzahl ( $p = 0,007$ ) der Entleerungen/24 h, Einlagengewicht (0,67), Lebensqualität anhand I-QOL 0 -100 ( $p = 0,166$ ), PGIC ( $p = 0,005$ ), UAW ( $n = 3$ schwere UAW; TIA-artige Attacke, hämorrhagische Cystitis, Dehydratation; $n = 10$ : Drop-Out wegen UAW, keine Änderung der Laborparameter)	keine Zieldosis, Verblindung nicht klar beschrieben <i>Finanzierung</i> GW Pharma Ltd.
<i>n</i> (Patientenanzahl)				<i>sonstiges</i> Kein signifikantes Ergebnis für primäres Outcome, für 5 von 7 sekundären Outcomes signifikante Verbesserung durch Sativex. Laut Autoren schlechte Compliance. $n = 17$ : Drop-Out
<i>OCBEM-Evidenzgrad</i>				
2		<i>Vergleich</i> $n = 68$ : Placebo-Spray (gleiche Farbe, Pfefferminzöl)		
<i>SIGN</i>	hohe Qualität	HWI, andere Gründe für überaktive Blase als MS, Selbstkatheterisierung, Cannabiskonsum in den letzten 7 Tagen, Allergien gegen die Studienmedikation, psychiatrische Störungen, schwere Persönlichkeitsstörung, Suchtanamnese, Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung, Epilepsie, Fentanyl-, Levodopa- oder Sildenafil-Gebrauch		
<i>Studiendauer</i>	10 Wochen (2 Baseline-Wochen, 8 Wochen Intervention)			
<b>Wade et al. (2004)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Wade et al. (2004)	$n = 99$ Frauen und $n = 61$ Männer jeglichen Alters (durchschnittlich: 50 J.), mit MS und $\geq 1$ aus: Spasmodizität, Spasmen, Blasenprobleme, Tremor, Schmerz; 1 davon als primäres Symptom mit $\geq 50\%$ von max. Schwere, stabile Medikation und Erkrankung seit $\geq 4$ Wochen, kein anderer Cannabis-Gebrauch seit $\geq 1$ Woche	$n = 80$ : ( $n = 7$ : Tremor als primäres Symptom, $n = 15$ : Blasenstörung) Sativex-Spray: 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Sprühstoß, Pfefferminzgeschmack, max. $\leq 20$ mg THC und 120 mg CBD/Tag, 3 h; andere Medikation fortgeführt.	Veränderung im jeweils schwersten Symptom (kein signifikanter Unterschied: Tremor: -4,07; 95% - KI [-42 - 06; 33,91]; $p = 0,814$ ; Blasenfunktionsstörungen: -13,3; 95% - KI [-29,10; 2,52]; $p = 0,096$ ), UAW: Intoxikation-Score höher in Interventionsgruppe, häufigste UAW: Schwindel ( $n = 26$ Interventionsgruppe, $n = 10$ Placebogruppe), UAW am Applikationsort ( $n = 21$ , $n = 18$ )	Verborgene Zuweisung nicht klar beschrieben, pro Hauptsymptom wenige Pat., schwere Vergleichbarkeit der Symptome und deren Ansprechen auf die Medikation.
<i>n</i> (Patientenanzahl)				<i>Finanzierung</i> GW Pharmaceuticals, einige der Autoren sind bei GW Pharmaceuticals angestellt.
<i>n</i> = 160				<i>sonstiges</i> für Beantwortung der Fragestellung kein signifikantes Ergebnis.
<i>OCBEM-Evidenzgrad</i>				
2		<i>Vergleich</i> $n = 80$ : ( $n = 6$ : Tremor als primäres Symptom, $n = 17$ : Blasenstörung) Placebo-Spray (gleicher Farbstoff, Pfefferminz-Geschmack, nur Trägersubstanz)		
<i>SIGN</i>	hohe Qualität	Ausschlusskriterien Substanzmissbrauch, psychiatrische Erkrankung außer Depression aufgrund von MS, kardiovaskuläre oder renale Erkrankung, Lebererkrankung, Epilepsie		
<i>Studiendauer</i>	12 Wochen (2 Wochen Baseline, 6 Wochen RCT-Phase, 4 Wochen unverblindet Intervention, + optionale Langzeitstudie im Anschluss)			
(Fortsetzung folgt)				

TABELLE E.5 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Zajicek et al. (2003)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Zajicek et al. (2003)	$n = 413$ Frauen und Männer, 18 – 64, mit MS, seit 6 Monaten stabil, mit Spastizität ( $\geq 2$ auf Ashworth-Skala), stabile Therapie seit $\geq 1$ Monat	$n = 219$ : orales CBE (2,5 mg THC und 1,25 mg CBD pro Kapsel, $< 5\%$ andere Cannabinoide) $n = 216$ : orales synthetisches THC (2,5 mg/Kapsel); 2×/Tag, max. 25 mg, Zieldosis gewichtsabhängig. Andere Medikation weiterhin.	primär: Verbesserung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung), sekundär: Veränderung von Tremor ( $n = 391$ ; $p = 0,398$ ) anhand CRS und Tremor ( $p = 0,149$ ) und Blasenfunktionsstörungen ( $p = 0,052$ ) anhand spezifischer Fragen, UAW (schwere UAW: kein Unterschied zwischen den Gruppen; milde UAW: mehr in den Interventionsgruppen, z.B. Schwindel, Mundtrockenheit, gastrointestinale NW)	Fragebögen und CRS subjektiv. Finanzierung von Medical Research Council sonstiges keine signifikanten Ergebnisse. Laut Autoren möglicherweise zu geringe Dosis und bessere Wirksamkeit von inhalierten Cannabinoiden.
<i>OCCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>	<i>Vergleich</i>		
2	kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionen, beta-Interferon, Kontraktoren, kognitive Dysfunktion, Psychose in der Anamnese, Schwangerschaft, andere schwere Erkrankungen, generell THC-Konsum, Cannabis-Gebrauch im letzten Monat, mangelnde Compliance (Fahrverbot)	$n = 213$ : Placebo (n=108: CBE-Placebo, $n = 114$ : THC-Placebo), Kapseln mit pflanzlichem Öl, gleiches Aussehen wie jeweilige aktive Wirkstoffkapsel		
hohe Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
15 Wochen (5 Wochen Titrationsphase, 8 Wochen Plateauphase, 1 Woche Reduktionsphase, 1 Woche ohne Medikation)				
<b>Vaney et al. (2004)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Vaney et al. (2004)	$n = 28$ Männer und $n = 29$ Frauen, durchschnittlich 54,9 J., mit MS und klinisch stabiler Spastizität ( $\geq 2$ auf Ashworth-Skala)	$n = 28$ (A): Intervention (orales CBE mit 2,5 mg THC und 0,9 mg CBD pro Kapsel, zusätzl. zur konstanten Standard-Medikation, immer 12 Kapseln/Tag, aufgeteilt in 3 Dosen, Variation in der Dosierung mit Hilfe von Placebo-Kapseln: Beginn mit 6 aktiven Kapseln/Tag für 4 Tage, max. 30 mg THC/Tag) – Placebo	Verbesserung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung), Tagebuch-basierte Fragebögen (kein signifikanter Unterschied: Tremor: 0,95; $p = 0,9082$ ; Blasenfunktionsstörungen: 1,06; $p = 0,8986$ ), UAW (keine schweren UAW, in Fragebögen höhere Toxizität während der Intervention: $p < 0,001$ ; häufigste UAW: Schwindel; keine Veränderung der Laborwerte und klinischen Tests)	Interventions- und Placebophase unterschiedlich lang, geringe Stichprobengröße und Studiendauer, unterschiedliche Doserungen (zwischen 7,5 und 27,5 mg THC/Tag), Unterschiede zwischen den Gruppen zu Beginn ( $p < 0,05$ )
<i>OCCEBM-Evidenzgrad</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>			
2	andere neurologische Erkrankung, kardiovaskuläre oder infektiöse Erkrankung, Exazerbation, Steroidtherapie in den letzten 2 Monaten, Substanzmissbrauch oder Psychose in der Anamnese, Cannabisgebrauch in der letzten Woche, SOMC $< 21$			Schweizer Gesundheitsministerium sonstiges Keine signifikanten Effekte. Keine schwerwiegenden UAW
<i>SIGN</i>		<i>Vergleich</i>		
akzeptable Qualität		$n = 29$ (B): Placebo (Kapseln mit identischer Form, Farbe und identischem Geschmack) – Intervention		
<i>Studiendauer</i>				
24 Tage (14 Tage Interventionsphase, 3 Tage Auswaschphase, 7 Tage Placebophase)				

(Fortsetzung folgt)

TABELLE E.5 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Fox et al. (2004)</b>				
<i>Referenz</i>				
Fox et al. (2004)				
<i>Art der Studie</i>				
Crossover-RCT				
<i>n (Patientenanzahl)</i>				
<i>n</i> = 14				
<i>OCBEM-Evidenzgrad</i>				
2				
<i>SIGN</i>				
akzeptable Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
4 Wochen (2 Wochen pro Interventionsphase)				
<b>Freeman et al. (2006)</b>				
<i>Referenz</i>				
Freeman et al. (2006)				
<i>Art der Studie</i>				
RCT, Substudie von Zajicek et al. (2003)				
<i>n (Patientenanzahl)</i>				
<i>n</i> = 522				
<i>OCBEM-Evidenzgrad</i>				
2				
<i>SIGN</i>				
niedrige Qualität				
<i>Studiendauer</i>				
15 Wochen (5 Wochen Titrationsphase, 8 Wochen Plateauphase, 1 Woche Reduktionsphase, 1 Woche ohne Medikation)				

(Fortsetzung folgt)

TABELLE E.5 (Fortsetzung)

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Collin et al. (2010)</b>				
<u>Referenz</u>	<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Interventionen</u>	<u>Outcomes</u>	<u>Limitationen</u>
Collin et al. (2010)	$n = 130$ Männer und $n = 207$ Frauen, durchschnittl. Alter: 47,5 J., mit MS seit $\geq 6$ Monaten und seit $\geq 3$ Monaten Spastizität (therapieresistent), stabile Medikation der Spastizität seit $\geq 1$ Monat	$n = 167$ : CBE-Spray (2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro 100 $\mu$ l, 100 $\mu$ l pro Sprühstoß), max. 8 Sprühstöße in 3 h, bzw. 24 in 24 h, keine Ziel dosis	primär: Veränderung der Spastizität (nicht relevant für Fragestellung), sekundär: u.a. Schwere der MS-Symptome anhand NRS 1 – 10; Tremor ( $p = 0,255$ ) und "Blasen-Symptome" ( $p = 0,465$ ), UAW ( $n = 15$ : schwere UAW, davon $n = 3$ psychiatrische UAW; insg. 87 % in Interventions- und 56 % in Placebo-gruppe UAW, u.a. Schwindel, HWI, Erbrechen)	Randomisierung, Verblindung und Zuweisung nicht beschrieben.
<u>Art der Studie</u>				<u>Finanzierung</u>
RCT				GW Pharma Ltd.
<u><math>n</math> (Patientenanzahl)</u>				
$n = 337$				<u>sonstiges</u>
<u>OCBM-Evidenzgrad</u>		<u>Vergleich</u>		Für relevante Outcomes keine signifikanten Ergebnisse, viele, jedoch hauptsächlich milde UAW.
3	<u>Ausschlusskriterien</u>	$n = 170$ : Placebo-Spray mit Träger-substanz und Farbstoffen		
<u>SIGN</u>	Spastizität ohne MS, psychiatrische, Herz-, Nieren oder Lebererkrankung, Epilepsie			
<u>niedrige Qualität</u>				
<u>Studiendauer</u>				
15 Wochen (1 Woche Baseline, 14 Wochen Behandlungsphase)				

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation Tremor und Blasenfunktionsstörungen eingeschlossenen Einzelstudien. Es werden sieben Studien eingeschlossen, zwei behandeln nur Blasenfunktionsstörungen, eine nur Tremor und vier beide Indikationen. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. Abkürzungen: RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; THC – Tetrahydrocannabinol; i-QOL – Incontinence Quality of Life; CBD – Cannabidiol; MS – Multiple Sklerose; HWI – Harnwegsinfektion; NRS – Numerische Ratingskala; PGIC – Patient's Global Impression of Change; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; TIA – Transitorische ischämische Attacke; KI – 95 %-Konfidenzintervall; CBE – Cannabis-Extrakt; NW – Nebenwirkungen; CRS – Category Rating Scale; SOMC – Short Orientation Memory Concentration; KHK – Koronare Herzerkrankung; UKNDS – United Kingdom Neurological Disability Scale.

TABELLE E.6: Glaukom: randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Tomida et al. (2006)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Tomida et al. (2006)	Männer mit erhöhtem IOP oder frühem Offenwinkelglaukom mit milden Gesichtsfeldausfällen (MD < 6 dB) und unbehandeltem IOP zwischen 24 und 36 mmHg auf ≥ 1 Auge, keine andere Medikation seit 4 bis 6 Wochen	5 mg THC, 20 mg CBD oder 40 mg CBD (THC-Gehalt im CBD: 1 : 21), jeweils 1 × /Tag morgens, also oromukosales Spray (4 Sprühstöße, 1 alle 5 min, 100 µl pro Sprühstoß) <i>Vergleich</i> Placebo-Spray	primär: IOP-Änderung (THC vs. Placebo nach 2 h: 23,5 mmHg vs. 27,37 mmHg; $p = 0,026$ . 20 mg CBD: keine signifikante Änderung, 40 mg CBD: Erhöhung des IOP nach 4 h vs. Placebo: 25,92 mmHg vs. 23,21 mmHg; $p = 0,028$ ) sekundär: systemische/okuläre NW (keine schweren NW, RR-Anstieg bei 40 mg CBD nach 1 h: $p = 0,024$ und nach 1,5 h: $p = 0,014$ ; HF-Anstieg bei 5 mg THC nach 1,5 h: $p = 0,027$ )	Randomisierung und Verblindung nicht klar beschrieben, wenige Informationen über den Studienaufbau und die Gruppen, geringe Stichprobengröße, nur Männer untersucht
<i>OCEDM-Evidenzgrad</i> 2	<i>Ausschlusskriterien</i> k.A.			<i>Finanzierung</i> keine klinisch relevanten Ergebnisse.
<i>SIGN</i> niedrige Qualität				
<i>Studiendauer</i> 5 Wochen, davon 4 Behandlungstage, dazwischen je 1 Woche, am Anfang und am Ende je 1 Woche				

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation *Glaukom* eingeschlossene Einzelstudie. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. *Abkürzungen:* RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; THC – Tetrahydrocannabinol; CBD – Cannabidiol; NW – Nebenwirkungen; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; HF – Herzfrequenz; RR – Blutdruck; MD – Mean Defect; IOP – Intraocular Pressure.

TABELLE E.7: Gastroenterologie: Randomisiert-kontrollierte Studien.

Allgemeine Informationen	Patienten	Interventionen	Outcomes	Anmerkungen
<b>Naftali et al. (2013)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Naftali et al. (2013)	$n = 12$ Männer und $n = 9$ Frauen $\geq 20$ Jahre, mit Morbus Crohn, einem CDAI von $\geq 200 - 450$ , therapieresistent gegenüber etablierten Therapien ( $\geq 1$ aus: Mesalamin, Cortikosteroide, Thiopurine für $\geq 3$ Monate, Methotrexat, $\geq 4$ Dosen anti-TNF $\alpha$ ), mit stabiler Medikation seit $\geq 1$ Monat	2 Zigaretten/Tag 0,5 g Cannabidiol-Blüten 115 mg THC pro Zigarette ( $n = 11$ ) <i>Vergleich</i> Placebo-Zigaretten identischem Äußeren mit Cannabidiol-Blüten THC ( $< 0,4\%$ ) und andere Cannabinoide, ( $n = 10$ )	primär: Remissionsinduktion ( $CDAI < 150$ ; IN: $n = 5$ (45 %); PL: $n = 1$ (10 %); $p = 0,43$ ) sekundär: CDAI-Reduktion um 100 Punkte (IN: $n = 10$ (90 %); PL: $n = 3$ (30 %); $p = 0,05$ ), CRP-Reduktion um $\geq 0,050$ mg (IN: $n = 3$ ; PL: $n = 2$ ; $p = 0,43$ ), Verbesserung der Lebensqualität anhand SF-36 um $\geq 50$ Punkte (IN: +28; PL: +5; $p = 0,04$ )	geringe Stichprobengröße, unvollständige statistische Angaben, für die sekundären Outcomes keine objektiven Messungen, geringe Studiendauer, verborgene Zuweisung nicht klar beschreiben <i>Finanzierung</i> PL: n = 3 (30 %); p = 0,05), Einer der Autoren arbeitet für die Firma, die die Studie medikation bereitstellt. <i>sonstiges</i> kein signifikantes Ergebnis für das primäre Outcome, keine Aussagen zum Langzeitgebrauch möglich, psychogene Wirkung des THC könnte die Ergebnisse verzerrt haben
<i>SIGN</i> akzeptable Qualität Studiendauer 10 Wochen (8 Behandlungswochen, 2 Wochen Auswaschphase)	<i>Ausschlusskriterien</i> Pat. mit Kurzdarmsyndrom, symptomatischen Strikturen, Abszessen, abdominalchirurgischen Eingriffen in den letzten 3 Monaten, Schwangerschaft, psychiatrischen Vorerkrankungen, positiver Suchtanamnese, vorheriger Cannabis-Gebrauch			
<b>Wong et al. (2012)</b>				
<i>Referenz</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Interventionen</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Limitationen</i>
Wong et al. (2012)	Männer, 18 bis 69 Jahre, mit Reizdarmsyndrom (nach Rom III-Kriterien), ansonsten gesund, BMI 21 bis $56 \text{ kg m}^{-2}$ ( $n = 2$ über $40 \text{ kg m}^{-2}$ )	$n = 10$ : 2,5 mg Dronabinol $n = 13$ : 5 mg Dronabinol Einnahme $2 \times / \text{Tag}$ mit Wasser (insgesamt 4 Dosen) <i>Vergleich</i> Placebo ( $n = 13$ ), gleiche Art der Einnahme	primär: Colon-Transitzeit GC in 24 h (kein Effekt); sekundär: Colon-Transitzeit für 48 h, Entleerungszeit des Colon ascendens ( $T_1$ ), Magenentleerungszeit ( $T_1$ ; $p = 0,88$ ), Füllung des Colon nach 6 h (Marker für Dünndarmtransit; $p = 0,53$ ), unabhängige Unterschiede von Dronabinol (FAAH: $p = 0,46$ ; CNRI: $p = 0,14$ ), UAW (nicht signifikant verschieden, k.A. zu Daten)	geringe Stichprobengröße und Studiendauer, verborgene Zuweisung nicht klar beschreiben, fast nur Frauen untersucht <i>Finanzierung</i> National Institute of Health, Mayo Clinic <i>sonstiges</i> keine signifikanten Ergebnisse, laut Autoren ist Dronabinol (CB1- und CB2-selektiv) möglicherweise ungeeignet und ein rein CB1-selektives Medikament besser geeignet, möglicherweise ist die Dosis zu gering.
<i>SIGN</i> akzeptable Qualität Studiendauer 48 Stunden	<i>Ausschlusskriterien</i> sekundäre Cannabinoid-Konsum, Schwangerschaft	Diarrhoeen, vorheriger Cannabinoid-Konsum, Schwangerschaft		

Diese Tabelle zeigt die zur Indikation *Gastroenterologische Erkrankungen* eingeschlossenen Einzelstudien. Es werden zwei Studien eingeschlossen, davon behandelt eine die Indikation *Reizdarmsyndrom* und die andere die Indikation *Morbus Crohn*. Aufgeführt sind Informationen zur Methodik der jeweiligen RCT, außerdem Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie Interventionen, Vergleiche und Endpunkte. Außerdem sind Limitationen und sonstige Kommentare dargestellt. *Abkürzungen*: RCT – randomisiert-kontrollierte Studie; THC – Tetrahydrocannabinol; CBD – Cannabidiol; NW – Nebenwirkungen; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen; CDAI – Crohn’s Disease Activity Index; TNF – Tumornekrosefaktor; IN – Interventionsgruppe; PL – Placebogruppe; SF-36 – Short Form-36; CRP – C-reaktives Protein; BMI – Body Mass Index; GC – Geometric Centre; FAAH – Fettsäureamid-Hydrolase; CB1 – Cannabinoid-Rezeptor 1; CB2 – Cannabinoid-Rezeptor 2.



# Literaturverzeichnis

- Aalten, P., M. E. de Vugt, R. Lousberg, E. Korten, N. Jaspers, B. Senden, J. Jolles und F. R. Verhey (2003). Behavioral problems in dementia: A factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 15(2), 99–105.
- Aarsland, D., K. Andersen, J. P. Larsen und A. Lolk (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology* 60(3), 387–392.
- Abrams, P., G. Amarenco, A. Bakke, A. Buczyński, D. Castro-Diaz, S. Harrison, G. Kramer, R. MARŠIK, A. Prajsner, M. Stöhrer et al. (2003). Tamsulosin: Efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *The Journal of Urology* 170(4), 1242–1251.
- Acharya, N., S. Penukonda, T. Shcheglova, A. T. Hagymasi, S. Basu und P. K. Srivastava (2017). Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 5005–5010.
- Adams, R., M. Hunt und J. Clark (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. *Journal of the American Chemical Society* 62(1), 196–200.
- Aguirell, S., M. Halldin, J. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie und L. Hollister (1986). Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacological Reviews* 38(1), 21–43.
- Aharony, S. M., O. Lam und J. Corcos (2017a). Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Canadian Urological Association Journal* 11(1-2), 61.
- Aharony, S. M., O. Lam und J. Corcos (2017b). Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Canadian Urological Association Journal* 11(3-4), E110–E115.

- Ahrens, J., R. Demir, M. Leuwer, J. de la Roche, K. Krampfl, N. Foadi, M. Karst und G. Haeseler (2009). The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function. *Pharmacology* 83(4), 217–222.
- Albanese, A., K. Bhatia, S. B. Bressman, M. R. DeLong, S. Fahn, V. S. Fung, M. Hallett, J. Jankovic, H. A. Jinnah, C. Klein et al. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Movement Disorders* 28(7), 863–873.
- AlDakheel, A., L. V. Kalia und A. E. Lang (2014). Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics* 11(1), 6–23.
- Alexander, H. B., D. K. Broshek und M. Quigg (2018). Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status. *Epilepsy & Behavior* 78, 96–99.
- Allen, K., H. Waldvogel, M. Glass und R. Faull (2009). Cannabinoid (CB 1), GABA A and GABA B receptor subunit changes in the globus pallidus in Huntington’s disease. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 37(4), 266–281.
- Almirall Hermal GmbH (2015). Fachinformation: Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: 03/2015. Zulassungsnummer: 83727.00.00. URL [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sativex-Spray-zur-Anwendung-in-der-Mundhoehle\\_534377/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sativex-Spray-zur-Anwendung-in-der-Mundhoehle_534377/fachinformation), (besucht am 2017-12-20).
- Almqvist, E., R. Brinkman, S. u. Wiggins und M. Hayden (2003). Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington’s disease. *Clinical Genetics* 64(4), 300–309.
- Almqvist, E., D. Elterman, P. MacLeod und M. Hayden (2001). High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clinical Genetics* 60(3), 198–205.
- Almqvist, E. W., M. Bloch, R. Brinkman, D. Craufurd, M. R. Hayden et al. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *The American Journal of Human Genetics* 64(5), 1293–1304.
- Alsagoff, Z., T. Aung, L. P. Ang und P. T. Chew (2000). Long-term clinical course of primary angle-closure glaucoma in an Asian population. *Ophthalmology* 107(12), 2300–2304.
- Alusi, S., J. Worthington, S. Glickman, L. Findley und P. Bain (2000). Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68(6), 756–760.

- Alusi, S. H., J. Worthington, S. Glickman und P. Bain (2001). A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* 124(4), 720–730.
- Amato, L., S. Minozzi, Z. Mitrova, E. Parmelli, R. Saulle, F. Cruciani, S. Vecchi und M. Davoli (2017). Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiologia e prevenzione* 41(5-6), 279.
- Amerasinghe, N., J. Zhang, A. Thalamuthu, M. He, E. N. Vithana, A. Viswanathan, T. Y. Wong, P. J. Foster und T. Aung (2011). The heritability and sibling risk of angle closure in Asians. *Ophthalmology* 118(3), 480–485.
- Ames, F. und S. Cridland (1986). Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African Medical Journal (Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde)* 69(1), 14.
- Ananthakrishnan, A. N., L. M. Higuchi, E. S. Huang, H. Khalili, J. M. Richter, C. S. Fuchs und A. T. Chan (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Annals of Internal Medicine* 156(5), 350–359.
- Ananthakrishnan, A. N., E. L. McGinley, D. G. Binion und K. Saeian (2010). Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: An ecologic analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(5), 1138–1145.
- Anavi-Goffer, S., G. Baillie, A. J. Irving, J. Gertsch, I. R. Greig, R. G. Pertwee und R. A. Ross (2012). Modulation of L- $\alpha$ -lysophosphatidylinositol/GPR55 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling by cannabinoids. *The Journal of Biological Chemistry* 287(1), 91–104.
- Anderson, D. R. (2003). Collaborative normal tension glaucoma study. *Current Opinion in Ophthalmology* 14(2), 86–90.
- Anderson, K. E., S. Eberly, M. Groves, E. Kayson, K. Marder, A. B. Young und I. Shoulson (2016). Risk Factors for Suicidal Ideation in People at Risk for Huntington’s Disease. *Journal of Huntington’s Disease* 5(4), 389–394.
- Anderson, T., J. Rivest, R. Stell, M. Steiger, H. Cohen, P. Thompson und C. Marsden (1992). Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 85(9), 524–529.
- Andradas, C., M. Caffarel, E. Perez-Gomez, M. Salazar, M. Lorente, G. Velasco, M. Guzman und C. Sanchez (2011). The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene* 30(2), 245–252.

- Andrzejewski, K., R. Barbano und J. Mink (2016). Cannabinoids in the treatment of movement disorders: A systematic review of case series and clinical trials. *Basal Ganglia* 6(3), 173–181.
- AOP Orphan Pharmaceuticals AG (2016). Fachinformation: Canemes<sup>®</sup> Canemes 1 mg Kapseln. Stand: 10/2016. Zulassungsnummer: 90890.00.00. URL [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Canemes-1-mg-Kapseln\\_976309/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Canemes-1-mg-Kapseln_976309/fachinformation), (besucht am 2018-02-14).
- Archer, R. A., W. Blanchard, W. A. Day, D. W. Johnson, E. Lavagnino, C. Ryan und J. E. Baldwin (1977). Cannabinoids. 3. Synthetic approaches to 9-ketocannabinoids. Total synthesis of nabilone. *The Journal of Organic Chemistry* 42(13), 2277–2284.
- Arevalo-Martin, A., E. Molina-Holgado und C. Guaza (2012). A CB 1/CB 2 receptor agonist, WIN 55,212-2, exerts its therapeutic effect in a viral autoimmune model of multiple sclerosis by restoring self-tolerance to myelin. *Neuropharmacology* 63(3), 385–393.
- Arévalo-Martín, Á., J. M. Vela, E. Molina-Holgado, J. Borrell und C. Guaza (2003). Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience* 23(7), 2511–2516.
- Armstrong, M. J. und J. M. Miyasaki (2012). Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. *Neurology* 79(6), 597–603.
- Arrasate, M., S. Mitra, E. S. Schweitzer, M. R. Segal und S. Finkbeiner (2004). Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 431(7010), 805–810.
- Artibani, W., J. Andersen, J. Gajewski, D. Ostergard, S. Raz, A. Tubaro, P. Klarskov und L. Rodriguez (2002). Imaging and other investigations. *Incontinence*, 425–77.
- Ayache, S. S., M. A. Chalah, T. Al-Ani, W. H. Farhat, H. G. Zouari, A. Créange und J.-P. Lefaucheur (2015). Tremor in multiple sclerosis: The intriguing role of the cerebellum. *Journal of the Neurological Sciences* 358(1), 351–356.
- Aylward, E. H., B. Sparks, K. Field, V. Yallapragada, B. Shpritz, A. Rosenblatt, J. Brandt, L. Gourley, K. Liang, H. Zhou et al. (2004). Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 63(1), 66–72.
- Bacci, A., J. R. Huguenard und D. A. Prince (2004). Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. *Nature* 431(7006), 312–316.
- Backonja, M., A. Beydoun, K. R. Edwards, S. L. Schwartz, V. Fonseca, M. Hes, L. LaMoreaux, E. Garofalo, G. D. N. S. Group et al. (1998). Gabapentin for the symptomatic

- treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 280(21), 1831–1836.
- Bain, P. G., L. J. Findley, P. Atchison, M. Behari, M. Vidailhet, M. Gresty, J. Rothwell, P. Thompson und C. Marsden (1993). Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56(8), 868–873.
- Bain, P. G., J. Mally, M. Gresty und L. J. Findley (1993). Assessing the impact of essential tremor on upper limb function. *Journal of Neurology* 241(1), 54–61.
- Bakas, T., P. van Nieuwenhuijzen, S. Devenish, I. McGregor, J. Arnold und M. Chebib (2017). The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA A receptors. *Pharmacological Research* 119, 358–370.
- Baker, D., G. Pryce, J. L. Croxford, P. Brown, R. G. Pertwee, J. W. Huffman und L. Layward (2000). Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404(6773), 84–87.
- Baker, D., G. Pryce, J. L. Croxford, P. Brown, R. G. Pertwee, A. Makriyannis, A. Khanolkar, L. Layward, F. Fezza, T. Bisogno et al. (2001). Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *The FASEB Journal* 15(2), 300–302.
- Baker, D., G. Pryce, W. L. Davies und C. R. Hiley (2006). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* 27(1), 1–4.
- Baldwin, K. J. und J. P. Hogg (2013). Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 26(3), 318–323.
- Baliko, L., B. Csala und J. Czopf (2004). Suicide in Hungarian Huntington’s disease patients. *Neuroepidemiology* 23(5), 258–260.
- Barann, M., G. Molderings, M. Brüss, H. Bönisch, B. Urban und M. Göthert (2002). Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT<sub>3A</sub> receptors: Probable involvement of an allosteric modulatory site. *British Journal of Pharmacology* 137(5), 589–596.
- Barg, J., E. Fride, L. Hanus, R. Levy, N. Matus-Leibovitch, E. Heldman, M. Bayewitch, R. Mechoulam und Z. Vogel (1995). Cannabinomimetic behavioral effects of and adenylylate cyclase inhibition by two new endogenous anandamides. *European Journal of Pharmacology* 287(2), 145–152.
- Barratt, M. J., K. Seear und K. Lancaster (2017). A critical examination of the definition of „psychoactive effect“ in Australian drug legislation. *International Journal of Drug Policy* 40, 16–25.

- Bates, G., S. Tabrizi und L. Jones (2014). *Huntington's disease*, Band 64. Oxford University Press (UK).
- Bátkai, S., Z. Járαι, J. A. Wagner, S. K. Goparaju, K. Varga, J. Liu, L. Wang, F. Mirshahi, A. D. Khanolkar, A. Makriyannis et al. (2001). Endocannabinoids acting at vascular CB 1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature Medicine* 7(7), 827–832.
- Baumgart, D. C. und W. J. Sandborn (2007). Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet* 369(9573), 1641–1657.
- Bayewitch, M., M.-H. Rhee, T. Avidor-Reiss, A. Breuer, R. Mechoulam und Z. Vogel (1996). Tetrahydrocannabinol Antagonizes the Peripheral Cannabinoid Receptor-mediated Inhibition of Adenylyl Cyclase. *The Journal of Biological Chemistry* 271(17), 9902–9905.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock und J. Erbaugh (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4(6), 561–571.
- Beghi, E., A. Carpio, L. Forsgren, D. C. Hesdorffer, K. Malmgren, J. W. Sander, T. Tomson und W. A. Hauser (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51(4), 671–675.
- Belvisi, D., A. Conte, M. Bologna, M. C. Bloise, A. Suppa, A. Formica, M. Costanzo, P. Cardone, G. Fabbrini und A. Berardelli (2017). Re-emergent tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related disorders* 36, 41–46.
- Benazzouz, A., O. Mamad, P. Abedi, R. Bouali-Benazzouz und J. Chetrit (2014). Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 6(87), 1–5.
- Benito, C., J. P. Romero, R. M. Tolón, D. Clemente, F. Docagne, C. J. Hillard, C. Guaza und J. Romero (2007). Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience* 27(9), 2396–2402.
- Bennett, N., M. O'Leary, A. S. Patel, M. Xavier, J. R. Erickson und M. B. Chancellor (2004). Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *The Journal of Urology* 171(2), 749–751.
- Berardelli, A., J. Rothwell, M. Hallett, P. Thompson, M. Manfredi und C. Marsden (1998). The pathophysiology of primary dystonia. *Brain: A Journal of Neurology* 121(7), 1195–1212.
- Berardelli, A., J. Rothwell, P. Thompson und M. Hallett (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology* 124(11), 2131–2146.

- Bercht, C., R. Lousberg, F. Küppers, C. Salemink, T. Vree und J. Van Rossum (1973). Cannabis: VII. Identification of cannabinoil methyl ether from hashish. *Journal of Chromatography A* 81(1), 163–166.
- Berger, J. R. und I. J. Koralnik (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *The New England Journal of Medicine* 353(4), 414–416.
- Best, W. R., J. M. Beckett, J. W. Singleton und F. Kern (1976). Development of a Crohn’s disease activity index. *Gastroenterology* 70(3), 439–444.
- Betts, C. D., M. D’Mellow und C. J. Fowler (1993). Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 56(3), 245–250.
- Betz, H., J. Kuhse, V. Schmieden, B. Laube, J. Kirsch und R. J. Harvey (1999). Structure and functions of inhibitory and excitatory glycine receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 868(1), 667–676.
- Betz, H. und B. Laube (2006). Glycine receptors: Recent insights into their structural organization and functional diversity. *Journal of Neurochemistry* 97(6), 1600–1610.
- Bevan, S. und P. Geppetti (1994). Protons: Small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Trends in Neurosciences* 17(12), 509–512.
- Beyder, A., A. Mazzone, P. R. Strege, D. J. Tester, Y. A. Saito, C. E. Bernard, F. T. Enders, W. E. Ek, P. T. Schmidt, A. Dlugosz et al. (2014). Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1. 5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 146(7), 1659–1668.
- Bhattacharyya, S., P. D. Morrison, P. Fusar-Poli, R. Martin-Santos, S. Borgwardt, T. Winton-Brown, C. Nosarti, C. M. O’Carroll, M. Seal, P. Allen et al. (2010). Opposite effects of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35(3), 764.
- Biousse, V., B. Skibell, R. Watts, D. Loupe, C. Drews-Botsch und N. Newman (2004). Ophthalmologic features of Parkinson’s disease. *Neurology* 62(2), 177–180.
- Bisogno, T., L. Hanuš, L. De Petrocellis, S. Tchilibon, D. E. Ponde, I. Brandi, A. S. Moriello, J. B. Davis, R. Mechoulam und V. Di Marzo (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology* 134(4), 845–852.

- Bisogno, T., D. Melck, M. Y. Bobrov, N. M. Gretskaya, V. V. Bezuglov, L. De Petrocellis und V. Di Marzo (2000). N-acyl-dopamines: Novel synthetic CB1 cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochemical Journal* 351(3), 817–824.
- Bitton, A., P. Dobkin, M. D. Edwardes, M. Sewitch, J. Meddings, S. Rawal, A. Cohen, S. Vermeire, L. Dufresne, D. Franchimont et al. (2008). Predicting relapse in Crohn's disease: A biopsychosocial model. *Gut* 57(10), 1386–1392.
- Bjellvi, J., R. Flink, B. Rydenhag und K. Malmgren (2015). Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996–2010: A prospective, population-based study. *Journal of Neurosurgery* 122(3), 519–525.
- Blaivas, J. und G. Barbalias (1984). Detrusor-external sphincter dyssynergia in men with multiple sclerosis: An ominous urologic condition. *The Journal of Urology* 131(1), 91–94.
- Blanchet, P. J., S. Konitsiotis und T. N. Chase (1998). Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Movement Disorders* 13(5), 798–802.
- Blázquez, C., A. Chiarlone, O. Sagredo, T. Aguado, M. R. Pazos, E. Resel, J. Palazuelos, B. Julien, M. Salazar, C. Börner et al. (2010). Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. *Brain: A Journal of Neurology* 134(1), 119–136.
- Block, G., C. Liss, S. Reines, J. Irr und D. Nibbelink (1997). Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *European Neurology* 37(1), 23–27.
- Bloem, B. R., N. M. de Vries und G. Ebersbach (2015). Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30(11), 1504–1520.
- Bloem, B. R., J. M. Hausdorff, J. E. Visser und N. Giladi (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders* 19(8), 871–884.
- Blümcke, I., E. Aronica, H. Miyata, H. B. Sarnat, M. Thom, K. Roessler, B. Rydenhag, L. Jehi, P. Krsek, S. Wiebe et al. (2016). International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 57(3), 348–358.
- Boger, W. P., R. F. Steinert, C. A. Puliafito und D. Pavan-Langston (1978). Clinical trial comparing timolol ophthalmic solution to pilocarpine in open-angle glaucoma. *American journal of Ophthalmology* 86(1), 8–18.



- Boland, M. V., A.-M. Ervin, D. S. Friedman, H. D. Jampel, B. S. Hawkins, D. Vollenweider, Y. Chelladurai, D. Ward, C. Suarez-Cuervo und K. A. Robinson (2013). Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 158(4), 271–279.
- Bornheim, L. M., K. Y. Kim, B. Chen und M. A. Correia (1993). The effect of cannabidiol on mouse hepatic microsomal cytochrome P450-dependent anandamide metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 197(2), 740–746.
- Bougea, A., C. Koros, A.-M. Simitsi, C. Chrysovitsanou, A. Leonardos und L. Stefanis (2020). Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons’ disease: Systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 39.
- Boumpas, D. T., G. P. Chrousos, R. L. Wilder, T. R. Cupps und J. E. Balow (1993). Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Annals of Internal Medicine* 119(12), 1198–1208.
- Bourgeois, B., I. Leppik, J. Sackellares, K. Laxer, R. Lesser, J. Messenheimer, L. Kramer, M. Kamin und A. Rosenberg (1993). Felbamate. *Neurology* 43(4), 693–693.
- Bourne, R. R., H. R. Taylor, S. R. Flaxman, J. Keeffe, J. Leasher, K. Naidoo, K. Pesudovs, R. A. White, T. Y. Wong, S. Resnikoff et al. (2016). Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990–2010: A Meta-Analysis. *PLoS One* 11(10).
- Bouskila, J., P. Javadi, C. Casanova, M. Ptito und J.-F. Bouchard (2013). Rod photoreceptors express GPR55 in the adult vervet monkey retina. *PLoS One* 8(11), e81080.
- Boyce, S., N. Rupniak, M. Steventon und S. Iversen (1990). Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-DOPA in squirrel monkeys. *Clinical Neuropharmacology* 13(5), 448–458.
- Bradshaw, H. B., N. Rimmerman, S. S.-J. Hu, V. M. Benton, J. M. Stuart, K. Masuda, B. F. Cravatt, D. K. O’Dell und J. M. Walker (2009). The endocannabinoid anandamide is a precursor for the signaling lipid N-arachidonoyl glycine by two distinct pathways. *BMC Biochemistry* 10(1), 14.
- Brandt, J. (1991). Cognitive impairments in Huntington’s disease: Insights into the neuropsychology of the striatum. *Handbook of Neuropsychology* 5, 241–264.
- Brans, J., R. Lindeboom, J. Snoek, M. Zwarts, T. Van Weerden, E. Brunt, J. Van Hilten, W. Van der Kamp, M. Prins und J. Speelman (1996). Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia. *Neurology* 46(4), 1066–1072.

- Breinin, G. M. und H. Görtz (1954). Carbonic anhydrase inhibitor acetazoleamide (Diamox): A new approach to the therapy of glaucoma. *A.M.A. Archives of Ophthalmology* 52(3), 333–348.
- Brighina, F., M. Romano, G. Giglia, V. Saia, A. Puma, F. Giglia und B. Fierro (2009). Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: A preliminary report. *Experimental Brain Research* 192(4), 651.
- Brin, M. F., S. Fahn, C. Moskowitz, A. Friedman, H. M. Shale, P. E. Greene, A. Blitzer, T. List, D. Lange, R. E. Lovelace et al. (1987). Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Disorders* 2(4), 237–254.
- Brocks, D. R. (1999). Anticholinergic drugs used in Parkinson’s disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *The Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2(2), 39–46.
- Brodie, M., S. Barry, G. Bamagous, J. Norrie und P. Kwan (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 78(20), 1548–1554.
- Brodie, M. J., A. Richens, A. W. C. Yuen, U. L. M. T. Group et al. (1995). Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *The Lancet* 345(8948), 476–479.
- Broussolle, E., P. Krack, S. Thobois, J. Xie-Brustolin, P. Pollak und C. G. Goetz (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement Disorders* 22(7), 909–914.
- Brown, A. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology* 152(5), 567–575.
- Brown, A. und A. Wise (2001, Mai 4). Identification of modulators of GPR55 activity. U.S.-Patent: Anmeldenummer US 10/275,200, angemeldet am 04. Mai 2001.
- Brown, W. D., M. Taylor, A. D. Roberts, T. R. Oakes, M. Schueller, J. E. Holden, L. Malischke, O. T. DeJesus und R. J. Nickles (1999). FluoroDOPA PET shows the nondopaminergic as well as dopaminergic destinations of levodopa. *Neurology* 53(6), 1212–1212.
- Budzikiewicz, H., R. Alpin, D. Lightner, C. Djerassi, R. Mechoulam und Y. Gaoni (1965). Massenspektroskopie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische probleme – LXVIII: Massenspektroskopische Untersuchung der Inhaltstoffe von Haschisch. *Tetrahedron* 21(7), 1881–1888.

- Burghaus, L., U. Schütz, U. Krempel, J. Lindstrom und H. Schröder (2003). Loss of nicotinic acetylcholine receptor subunits  $\alpha 4$  and  $\alpha 7$  in the cerebral cortex of Parkinson patients. *Parkinsonism & Related disorders* 9(5), 243–246.
- Burke, R. E., S. Fahn und C. D. Marsden (1986). Torsion dystonia. *Neurology* 36(2), 160.
- Burke, R. E., S. Fahn, C. D. Marsden, S. B. Bressman, C. Moskowitz und J. Friedman (1985). Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35(1), 73.
- Burton, J. M., P. W. O'Connor, M. Hohol und J. Beyene (2012). Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 12(5), 543–550.
- Cabranes, A., K. Venderova, E. de Lago, F. Fezza, A. Sánchez, L. Mestre, M. Valenti, A. García-Merino, J. A. Ramos, V. Di Marzo et al. (2005). Decreased endocannabinoid levels in the brain and beneficial effects of agents activating cannabinoid and/or vanilloid receptors in a rat model of multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease* 20(2), 207–217.
- Cadas, H., E. Di Tomaso und D. Piomelli (1997). Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *Journal of Neuroscience* 17(4), 1226–1242.
- Calabresi, P., B. Picconi, A. Tozzi, V. Ghiglieri und M. Di Filippo (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nature Neuroscience* 17(8), 1022–1030.
- Calandra, B., M. Portier, A. Kernéis, M. Delpech, C. Carillon, G. Le Fur, P. Ferrara und D. Shire (1999). Dual intracellular signaling pathways mediated by the human cannabinoid CB 1 receptor. *European Journal of Pharmacology* 374(3), 445–455.
- Caldwell, M. D., S. S.-J. Hu, S. Viswanathan, H. Bradshaw, M. E. Kelly und A. Straiker (2013). A GPR18-based signalling system regulates IOP in murine eye. *British Journal of Pharmacology* 169(4), 834–843.
- Calon, F., A. H. Rajput, O. Hornykiewicz, P. J. Bédard und T. Di Paolo (2003). Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 14(3), 404–416.
- Camara, R. J., A. M. Schoepfer, V. Pittet, S. Begré und R. von Känel (2011). Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(11), 2358–2365.

- Cantorna, M. T., C. Munsick, C. Bemiss und B. D. Mahon (2000). 1, 25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutrition* 130(11), 2648–2652.
- Carrier, E. J., J. A. Auchampach und C. J. Hillard (2006). Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(20), 7895–7900.
- Carroll, C., P. Bain, L. Teare, X. Liu, C. Joint, C. Wroath, S. Parkin, P. Fox, D. Wright und J. Hobart (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease - a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 63(7), 1245–1250.
- Carter, M. J., A. J. Lobo und S. P. Travis (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 53, v1–v16.
- Castillo, P. E., T. J. Younts, A. E. Chávez und Y. Hashimotodani (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 76(1), 70–81.
- Caterina, M. J., M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine und D. Julius (1997). The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389(6653), 816–824.
- Centonze, D., S. Rossi, C. Prosperetti, A. Tschertter, G. Bernardi, M. Maccarrone und P. Calabresi (2005). Abnormal sensitivity to cannabinoid receptor stimulation might contribute to altered gamma-aminobutyric acid transmission in the striatum of R6/2 Huntington’s disease mice. *Biological Psychiatry* 57(12), 1583–1589.
- Chagas, M., A. Eckeli, A. Zuardi, M. Pena-Pereira, M. Sobreira-Neto, E. Sobreira, M. Camilo, M. Bergamaschi, C. Schenck, J. Hallak et al. (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson’s disease patients: A case series. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 39(5), 564–566.
- Chagas, M. H. N., A. W. Zuardi, V. Tumas, M. A. Pena-Pereira, E. T. Sobreira, M. M. Bergamaschi, A. C. dos Santos, A. L. Teixeira, J. E. Hallak und J. A. S. Crippa (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson’s disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology* 28(11), 1088–1098.
- Chancellor, M. B., V. Patel, W. W. Leng, P. J. Shenot, W. Lam, D. R. Globe, A. L. Loeb und C. R. Chapple (2013). OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurology* 81(9), 841–848.
- Chandra, S., M. M. Radwan, C. G. Majumdar, J. C. Church, T. P. Freeman und M. A. ElSohly (2019). New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last

- decade (2008–2017). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 269(1), 5–15.
- Chang, E. E. und J. L. Goldberg (2012). Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 119(5), 979–986.
- Chang, L., W. D. Chey, L. Harris, K. Olden, C. Surawicz und P. Schoenfeld (2006). Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: Systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *The American Journal of Gastroenterology* 101(5), 1069.
- Chapman, D. (2009). Health-related databases. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 18(2), 148.
- Chapman, R., V. Stanghellini, M. Geraint und M. Halphen (2013). Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 108(9), 1508.
- Chase, T. N. (1998). The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson’s disease. *Drugs* 55(1), 1–9.
- Chase, T. N. und J. D. Oh (2000). Striatal dopamine- and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends in Neurosciences* 23, 86–91.
- Chauhan, B. C., N. O’Leary, F. A. AlMobarak, A. S. Reis, H. Yang, G. P. Sharpe, D. M. Hutchison, M. T. Nicolela und C. F. Burgoyne (2013). Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 120(3), 535–543.
- Chen, J., I. Matias, T. Dinh, T. Lu, S. Venezia, A. Nieves, D. F. Woodward und V. Di Marzo (2005). Finding of endocannabinoids in human eye tissues: Implications for glaucoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 330(4), 1062–1067.
- Chey, W. D., J. Kurlander und S. Eswaran (2015). Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA* 313(9), 949–958.
- Chiang, K. P., A. L. Gerber, J. C. Sipe und B. F. Cravatt (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase: Evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Human Molecular Genetics* 13(18), 2113–2119.
- Chiarlone, A., L. Bellocchio, C. Blázquez, E. Resel, E. Soria-Gómez, A. Cannich, J. J. Ferrero, O. Sagredo, C. Benito, J. Romero et al. (2014). A restricted population of

- CB1 cannabinoid receptors with neuroprotective activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(22), 8257–8262.
- Chien, F. Y., R.-F. Wang, T. W. Mittag und S. M. Podos (2003). Effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. *Archives of Ophthalmology* 121(1), 87–90.
- Childers, S. R. (2008). Activation of G-proteins in brain by endogenous and exogenous cannabinoids. *Drug Addiction*, 719–729.
- Chiurchiù, V., M. T. Cencioni, E. Bisicchia, M. Bardi, C. Gasperini, G. Borsellino, D. Centonze, L. Battistini und M. Maccarrone (2013). Distinct modulation of human myeloid and plasmacytoid dendritic cells by anandamide in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 73(5), 626–636.
- Chiurchiù, V., M. van der Stelt, D. Centonze und M. Maccarrone (2018). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: Clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress in Neurobiology* 160, 82–100.
- Chung, Y. C., W.-H. Shin, J. Y. Baek, E. J. Cho, H. H. Baik, S. R. Kim, S.-Y. Won und B. K. Jin (2016). CB2 receptor activation prevents glial-derived neurotoxic mediator production, BBB leakage and peripheral immune cell infiltration and rescues dopamine neurons in the MPTP model of Parkinson’s disease. *Experimental & Molecular Medicine* 48(1), e205.
- Ciarriello, A., G. Giovacchini, E. Giovannini, P. Lazzeri, E. Borsò, A. Mannironi und L. Mansi (2017). Molecular Imaging of Huntington’s Disease. *Journal of Cellular Physiology* 232, 1988–1993.
- Claussen, U. v., F. Spulak und F. Korte (1966). Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen—XXXI, Haschisch—X: Cannabichromen, ein neuer Haschischinhaltsstoff. *Tetrahedron* 22(4), 1477–1479.
- Clifford, D. B. (1983). Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 13(6), 669–671.
- Cohen, L. G. und M. Hallett (1988). Hand cramps Clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 38(7), 1005–1005.
- Cohen, L. G., M. Hallett, B. D. Geller und F. Hochberg (1989). Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 52(3), 355–363.
- Cole, T. J., J. V. Freeman und M. A. Preece (1995). Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Archives of Disease in Childhood* 73(1), 25–29.

- Coles, A. J., C. L. Twyman, D. L. Arnold, J. A. Cohen, C. Confavreux, E. J. Fox, H.-P. Hartung, E. Havrdova, K. W. Selmaj, H. L. Weiner et al. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 380(9856), 1829–1839.
- Collen, F. M., D. T. Wade, G. Robb und C. Bradshaw (1991). The Rivermead mobility index: A further development of the Rivermead motor assessment. *International Disability Studies* 13(2), 50–54.
- Collin, C., E. Ehler, G. Waberszinek, Z. Alsindi, P. Davies, K. Powell, W. Notcutt, C. O’leary, S. Ratcliffe und I. Nováková (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological research* 32(5), 451–459.
- Collin, C., D. Wade, S. Davies und V. Horne (1988). The Barthel ADL Index: A reliability study. *International Disability Studies* 10(2), 61–63.
- Comella, C. L., G. T. Stebbins, C. G. Goetz, T. A. Chmura, S. B. Bressman und A. E. Lang (1997). Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Movement Disorders* 12(4), 570–575.
- Comi, G., M. Filippi und J. S. Wolinsky (2001). European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 49(3), 290–297.
- Confavreux, C., G. Aimard und M. Devic (1980). Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain: A Journal of Neurology* 103(2), 281–300.
- Confavreux, C. und S. Vukusic (2006). Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain: A Journal of Neurology* 129(3), 606–616.
- Connolly, B. S. und A. E. Lang (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA* 311(16), 1670–1683.
- Consky, E., A. Basinski, L. Belle, R. Ranawaya und A. Lang (1990). The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): Assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 40(Suppl 1), 445.
- Console-Bram, L., E. Brailoiu, G. C. Brailoiu, H. Sharir und M. E. Abood (2014). Activation of GPR18 by cannabinoid compounds: A tale of biased agonism. *British Journal of Pharmacology* 171(16), 3908–3917.

- Console-Bram, L., S. M. Ciuciu, P. Zhao, R. E. Zipkin, E. Brailoiu und M. E. Abood (2017). N-arachidonoyl glycine, another endogenous agonist of GPR55. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 490(4), 1389–1393.
- Console-Bram, L., J. Marcu und M. E. Abood (2012). Cannabinoid receptors: Nomenclature and pharmacological principles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 38(1), 4–15.
- Consroe, P., J. Laguna, J. Allender, S. Snider, L. Stern, R. Sandyk, K. Kennedy und K. Schram (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington’s disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 40(3), 701–708.
- Consroe, P. und R. Mechoulam (1987). Anticonvulsant and neurotoxic effects of tetrahydrocannabinol stereoisomers. *NIDA Research Monograph Index* 79, 59–66.
- Consroe, P., R. Sandyk und S. R. Snider (1986). Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *International Journal of Neuroscience* 30(4), 277–282.
- Contarino, M. F., J. Van Den Dool, Y. Balash, K. Bhatia, N. Giladi, J. H. Koelman, A. Lokkegaard, M. J. Marti, M. Postma, M. Relja et al. (2017). Clinical practice: Evidence-based recommendations for the treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Frontiers in Neurology* 8, 35.
- Cooper, J. A., H. J. Sagar, P. Tidswell und N. Jordan (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson’s disease. *Brain: A Journal of Neurology* 117(3), 517–529.
- Correa, F., M. Hernangómez-Herrero, L. Mestre, F. Loría, F. Docagne und C. Guaza (2011). The endocannabinoid anandamide downregulates IL-23 and IL-12 subunits in a viral model of multiple sclerosis: Evidence for a cross-talk between IL-12p70/IL-23 axis and IL-10 in microglial cells. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(4), 736–749.
- Corvol, J.-C., M.-P. Muriel, E. Valjent, J. Féger, N. Hanoun, J.-A. Girault, E. C. Hirsch und D. Hervé (2004). Persistent increase in olfactory type G-protein  $\alpha$  subunit levels may underlie D1 receptor functional hypersensitivity in Parkinson disease. *Journal of Neuroscience* 24(31), 7007–7014.
- Coskun, M., S. Vermeire und O. H. Nielsen (2017). Novel targeted therapies for inflammatory bowel disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 38(2), 127–142.
- Cosnes, J., F. Carbonnel, L. Beaugerie, Y. Le Quintrec und J. P. Gendre (1996). Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn’s disease. *Gastroenterology* 110(2), 424–431.



- Cosottini, M., D. Frosini, I. Pesaresi, M. Costagli, L. Biagi, R. Ceravolo, U. Bonuccelli und M. Tosetti (2014). MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease. *Radiology* 271(3), 831–838.
- Cotzias, G. C., P. S. Papavasiliou und R. Gellene (1969). Modification of Parkinsonism – chronic treatment with L-dopa. *The New England Journal of Medicine* 280(7), 337–345.
- Cotzias, G. C., M. H. Van Woert und L. M. Schiffer (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England Journal of Medicine* 276(7), 374–379.
- Coughlan, A. K. und S. E. Hollows (1985). *The adult memory and information processing battery (amipb): Test manual*. AK Coughlin, Psychology Department, St James’ Hospital.
- Coutts, A. A. und A. A. Izzo (2004). The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: An update. *Current Opinion in Pharmacology* 4(6), 572–579.
- Coutts, A. A. und R. G. Pertwee (1997). Inhibition by cannabinoid receptor agonists of acetylcholine release from the guinea-pig myenteric plexus. *British Journal of Pharmacology* 121(8), 1557–1566.
- Crandall, J., S. Matragoon, Y. M. Khalifa, C. Borlongan, N.-T. Tsai, R. B. Caldwell und G. I. Liou (2007). Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of (–)  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in a rat model of glaucoma. *Ophthalmic Research* 39(2), 69–75.
- Craufurd, D. und J. Snowden (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington’s disease. *Oxford Monographs on Medical Genetics* 45, 62–94.
- Crossman, A. (1990). A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: Implications for future strategies in treatment. *Movement Disorders* 5(2), 100–108.
- Croxford, J. L. und S. D. Miller (2003). Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R (+) WIN55, 212. *Journal of Clinical Investigation* 111(8), 1231.
- Crumrine, P. K. (2002). Lennox-Gastaut syndrome. *Journal of Child Neurology* 17(1–suppl), S70–S75.
- Cummings, J. L., M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D. A. Carusi und J. Gornbein (1994). The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44(12), 2308–2308.
- Cunha, J., E. Carlini, A. E. Pereira, O. L. Ramos, C. Pimentel, R. Gagliardi, W. Sanvito, N. Lander und R. Mechoulam (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 21(3), 175–185.

- Curtis, A., I. Mitchell, S. Patel, N. Ives und H. Rickards (2009). A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington’s disease. *Movement Disorders* 24(15), 2254–2259.
- d la Lastra, C., S. Sanchez-Fidalgo, I. Villegas und V. Motilva (2004). New pharmacological perspectives and therapeutic potential of PPAR- $\gamma$  agonists. *Current Pharmaceutical Design* 10(28), 3505–3524.
- da Silva-Júnior, F. P., P. Braga-Neto, F. S. Monte und V. M. S. de Bruin (2005). Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism & Related disorders* 11(7), 449–452.
- Daley, A., C. Grimmett, L. Roberts, S. Wison, M. Fatek, A. Roalfe und S. Singh (2010). The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *Journal of Science and Medicine in Sport* 12, e49.
- Damier, P., E. Hirsch, Y. Agid und A. Graybiel (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson’s disease. *Brain: A Journal of Neurology* 122(8), 1437–1448.
- Dandona, L., R. Dandona, P. Mandal, M. Srinivas, R. K. John, C. A. McCarty und G. N. Rao (2000). Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India: The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology* 107(9), 1710–1716.
- D’Argenio, G., M. Valenti, G. Scaglione, V. Cosenza, I. Sorrentini und V. Di Marzo (2006). Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *The FASEB Journal* 20(3), 568–570.
- Darmani, N. A. (2001). Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB 1 receptors in the least shrew. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 69(1), 239–249.
- Daubner, S. C., T. Le und S. Wang (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 508(1), 1–12.
- Davidson, C., J. Opacka-Juffry, A. Arevalo-Martin, D. Garcia-Ovejero, E. Molina-Holgado und F. Molina-Holgado (2017). Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. In *Advances in Pharmacology*, Band 80, S. 135–168. Elsevier.
- Davis, J. P. und H. Ramsey (1949). Antiepileptic action of marihuana active substances. In *Federation Proceedings*, Band 8, S. 284–5.

- de Carvalho Reis, R., K. J. Almeida, L. da Silva Lopes, C. M. de Melo Mendes und E. Bor-Seng-Shu (2020). Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior* 102, 106635.
- De Cruz, P., M. A. Kamm, A. L. Hamilton, K. J. Ritchie, E. O. Krejany, A. Gorelik, D. Liew, L. Prideaux, I. C. Lawrance, J. M. Andrews et al. (2015). Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *The Lancet* 385(9976), 1406–1417.
- De Filippis, D., T. Iuvone, A. D'amico, G. Esposito, L. Steardo, A. Herman, P. Pelckmans, B. De Winter und J. De Man (2008). Effect of cannabidiol on sepsis-induced motility disturbances in mice: Involvement of CB1 receptors and fatty acid amide hydrolase. *Neurogastroenterology & Motility* 20(8), 919–927.
- De Fonseca, F. R., M. Navarro, R. Gomez, L. Escuredo, F. Nava, J. Fu, E. Murillo-Rodriguez, A. Giuffrida, J. LoVerme, S. Gaetani et al. (2001). An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 414(6860), 209–212.
- de Paula Soares, V., A. C. Campos, V. C. de Bortoli, H. Zangrossi, F. S. Guimarães und A. W. Zuardi (2010). Intra-dorsal periaqueductal gray administration of cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. *Behavioural Brain Research* 213(2), 225–229.
- De Petrocellis, L. und V. Di Marzo (2010). Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: Focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 5(1), 103–121.
- De Petrocellis, L., A. Ligresti, A. S. Moriello, M. Allarà, T. Bisogno, S. Petrosino, C. G. Stott und V. Di Marzo (2011). Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology* 163(7), 1479–1494.
- De Petrocellis, L., M. Nabissi, G. Santoni und A. Ligresti (2017). Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors. *Advances in Pharmacology*.
- De Ponti, F. (2004). Pharmacology of serotonin: What a clinician should know. *Gut* 53(10), 1520–1535.
- De Vry, J., K. Jentsch, E. Kuhl und G. Eckel (2004). Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development. *Behavioural Pharmacology* 15(1), 1–12.

- DeLorenzo, R., L. Garnett, A. Towne, E. Waterhouse, J. Boggs, L. Morton, M. A. Choudhry, T. Barnes und D. Ko (1999). Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40(2), 164–169.
- Denaës, T., J. Lodder, M.-N. Chobert, I. Ruiz, J.-M. Pawlotsky, S. Lotersztajn und F. Teixeira-Clerc (2016). The cannabinoid receptor 2 protects against alcoholic liver disease via a macrophage autophagy-dependent pathway. *Scientific Reports* 6, 28806.
- Dendrou, C. A., L. Fugger und M. A. Friese (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 15(9), 545–558.
- Derbyshire, S. W. (2003). A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *The American Journal of Gastroenterology* 98(1), 12–20.
- Derogatis, L. R., R. S. Lipman, K. Rickels, E. H. Uhlenhuth und L. Covi (1974a). The Hopkins symptom checklist (HSCL). In *Psychological Measurements in Psychopharmacology*, Band 7, S. 79–110. Karger Publishers.
- Derogatis, L. R., R. S. Lipman, K. Rickels, E. H. Uhlenhuth und L. Covi (1974b). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Systems Research and Behavioral Science* 19(1), 1–15.
- Deshpande, L. S., S. Sombati, R. E. Blair, D. S. Carter, B. R. Martin und R. J. DeLorenzo (2007). Cannabinoid CB1 receptor antagonists cause status epilepticus-like activity in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy. *Neuroscience Letters* 411(1), 11–16.
- Desoize, B. und C. Madoulet (2002). Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42(3), 317–325.
- Deuschl, G. (2016). Movement disorders in multiple sclerosis and their treatment. *Neurodegenerative Disease Management* 6(6s), 31–35.
- Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schäfer, K. Bötzel, C. Daniels, A. Deutschländer, U. Dillmann, W. Eisner et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine* 355(9), 896–908.
- Deutsch, D., N. Ueda und S. Yamamoto (2002). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 66(2), 201–210.
- Devane, W. A., A. Breuer, T. Sheskin, T. U. Jaerbe, M. S. Eisen und R. Mechoulam (1992). A novel probe for the cannabinoid receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 35(11), 2065–2069.

- Devane, W. A., F. r. Dysarz, M. R. Johnson, L. S. Melvin und A. C. Howlett (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 34(5), 605–613.
- Devinsky, O., M. R. Cilio, H. Cross, J. Fernandez-Ruiz, J. French, C. Hill, R. Katz, V. Di Marzo, D. Jutras-Aswad, W. G. Notcutt et al. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55(6), 791–802.
- Devinsky, O., E. Marsh, D. Friedman, E. Thiele, L. Laux, J. Sullivan, I. Miller, R. Flamini, A. Wilfong, F. Filloux et al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology* 15(3), 270–278.
- Devinsky, O., A. D. Patel, J. H. Cross, V. Villanueva, E. C. Wirrell, M. Privitera, S. M. Greenwood, C. Roberts, D. Checketts, K. E. VanLandingham et al. (2018). Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine* 378(20), 1888–1897.
- D’haens, G. R., R. Panaccione, P. D. Higgins, S. Vermeire, M. Gassull, Y. Chowers, S. B. Hanauer, H. Herfarth, D. W. Hommes, M. Kamm et al. (2011). The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn’s and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *The American Journal of Gastroenterology* 106(2), 199.
- Di Maio, L., F. Squitieri, G. Napolitano, G. Campanella, J. A. Trofatter und P. M. Conneally (1993). Suicide risk in Huntington’s disease. *Journal of Medical Genetics* 30(4), 293–295.
- Di Marzo, V., C. S. Breivogel, Q. Tao, D. T. Bridgen, R. K. Razdan, A. M. Zimmer, A. Zimmer und B. R. Martin (2000). Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Journal of Neurochemistry* 75(6), 2434–2444.
- Di Marzo, V., A. Fontana, H. Cadas, S. Schinelli, G. Cimino, J.-C. Schwartz und D. Piomelli (1994). Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 372(6507), 686–691.
- Di Marzo, V. und A. Izzo (2006). Endocannabinoid overactivity and intestinal inflammation. *Gut* 55(10), 1373–1376.
- Di Marzo, V., D. Melck, T. Bisogno und L. De Petrocellis (1998). Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences* 21(12), 521–528.

- Di Sabatino, A., P. Biancheri, L. Rovedatti, T. T. MacDonald und G. R. Corazza (2011). New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 18(2), 368–371.
- DiPatrizio, N. V. (2016). Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1(1), 67–77.
- Doeve, B. H., M. M. van de Meeberg, F. D. van Schaik und H. H. Fidder (2020). A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease: What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? *Journal of Clinical Gastroenterology*.
- Downer, E. J. (2011). Cannabinoids and innate immunity: Taking a toll on neuroinflammation. *The Scientific World Journal* 11, 855–865.
- Drachman, D. B. (1964). Atrophy of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Science* 145(3633), 719–721.
- Dravet, C. (1978). Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie méd.* 8, 543–548.
- DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators (2006). Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *The Lancet* 368(9541), 1096–1105.
- Dressler, D. und M. Hallett (2006). Immunological aspects of Botox®, Dysport® and Myobloc™/NeuroBloc®. *European Journal of Neurology* 13(s1), 11–15.
- Drmot, T., P. Greasley und T. Groblewski (2004). Screening assays for cannabinoid-ligand-type modulators of GPR55. U.S.-Patent: Anmeldenummer US 10/545,851, angemeldet am 13. Februar 2004.
- Drossman, D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 130(5), 1377–1390.
- Drossman, D. A., M. Camilleri, E. A. Mayer und W. E. Whitehead (2002). AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123(6), 2108–2131.
- Drossman, D. A. und D. L. Dumitrascu (2006). Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 15(3), 237.
- Du, H., X. Chen, J. Zhang und C. Chen (2011). Inhibition of COX-2 expression by endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol is mediated via PPAR- $\gamma$ . *British Journal of Pharmacology* 163(7), 1533–1549.

- Duerr, R. H., K. D. Taylor, S. R. Brant, J. D. Rioux, M. S. Silverberg, M. J. Daly, A. H. Steinhart, C. Abraham, M. Regueiro, A. Griffiths et al. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314(5804), 1461–1463.
- Duncan, M., J. Davison und K. Sharkey (2005). Endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22(8), 667–683.
- Duncan, M., A. Mouihate, K. Mackie, C. M. Keenan, N. E. Buckley, J. S. Davison, K. D. Patel, Q. J. Pittman und K. A. Sharkey (2008). Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 295(1), G78–G87.
- Dunoi, B., M. Ruberg, F. Javoy-Agid, A. Ploska und Y. Agid (1983). A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson’s disease. *Brain Research* 288(1), 213–218.
- Eggerickx, D., J. F. Denef, O. Labbe, Y. Hayashi, S. Refetoff, G. Vassart, M. Parmentier und F. Libert (1995). Molecular cloning of an orphan G-protein-coupled receptor that constitutively activates adenylate cyclase. *Biochemical Journal* 309(3), 837–843.
- El-Remessy, A. B., I. E. Khalil, S. Matragoon, G. Abou-Mohamed, N.-J. Tsai, P. Roon, R. B. Caldwell, R. W. Caldwell, K. Green und G. I. Liou (2003). Neuroprotective effect of (-)  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate-induced retinal neurotoxicity: Involvement of peroxynitrite. *The American Journal of Pathology* 163(5), 1997–2008.
- El-Serag, H. B. (2003). Impact of irritable bowel syndrome: Prevalence and effect on health-related quality of life. *Reviews in Gastroenterological Disorders* 3, S3–11.
- Elliott, J., D. DeJean, T. Clifford, D. Coyle, B. K. Potter, B. Skidmore, C. Alexander, A. E. Repetski, V. Shukla, B. McCoy et al. (2019). Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 60(1), 6–19.
- ElSohly, M., W. Gul und R. Pertwee (2014). Constituents of Cannabis sativa. In *Handbook of Cannabis*, S. 3–22. Oxford University Press.
- ElSohly, M. A. und D. Slade (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78(5), 539–548.
- Erasmus, L.-P., S. Sarno, H. Albrecht, M. Schwecht, W. Pöllmann und N. König (2001). Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: Standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Methods* 108(1), 25–37.
- Esfandyari, T., M. Camilleri, I. Busciglio, D. Burton, K. Baxter und A. R. Zinsmeister (2007). Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions

- in humans: A randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 293(1), G137–G145.
- Espinosa, P. S. und J. R. Berger (2011). Delayed fingolimod-associated asystole. *Multiple Sclerosis Journal* 17(11), 1387–1389.
- Ethans, K. D., P. W. Nance, R. J. Bard, A. R. Casey und O. I. Schryvers (2004). Efficacy and Safety of Tol Terodine in People With Neurogenic Detrusor Overactivity. *The Journal of Spinal Cord Medicine* 27(3), 214–218.
- Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2017). Europäischer Drogenbericht 2017: Trends und Entwicklungen. *Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg*.
- Facci, L., R. Dal Toso, S. Romanello, A. Buriani, S. Skaper und A. Leon (1995). Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92(8), 3376–3380.
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson’s disease rating scale. *Recent Developments in Parkinson’s Disease* 2, 153–164.
- Fahn, S., S. Bressman und C. Marsden (1998). Classification of dystonia. *Advances in Neurology* 78, 1–10.
- Fahn, S., D. Oakes, I. Shoulson, K. Kiebertz, A. Rudolph, K. Marek, J. Seibyl, A. Lang, C. Olanow, C. Tanner et al. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine* 351(24), 2498–2508.
- Fahn, S., E. Tolosa und C. Marín (1993). Clinical rating scale for tremor. *Parkinson’s Disease and Movement Disorders*, 271–280.
- Farrar, J. T., J. P. Young Jr, L. LaMoreaux, J. L. Werth und R. M. Poole (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94(2), 149–158.
- Farrer, L. A., J. M. Opitz und J. F. Reynolds (1986). Suicide and attempted suicide in Huntington disease: Implications for preclinical testing of persons at risk. *American Journal of Medical Genetics Part A* 24(2), 305–311.
- Faust, O., U. R. Acharya, H. Adeli und A. Adeli (2015). Wavelet-based EEG processing for computer-aided seizure detection and epilepsy diagnosis. *Seizure* 26, 56–64.
- Fazio, P. (2017). In vivo imaging markers for the characterization of molecular changes in Parkinson and Huntington’s disease.



- Fechtner, R. D. und R. N. Weinreb (1994). Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 39(1), 23–42.
- Fernández-Ruiz, J. (2009). The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *British Journal of Pharmacology* 156(7), 1029–1040.
- Fernández-Ruiz, J., J. Romero und J. A. Ramos (2015). Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson’s disease, Huntington’s chorea, Alzheimer’s disease, and others. In *Endocannabinoids*, S. 233–259. Springer.
- Ferrante, R. J., C.-A. Gutekunst, F. Persichetti, S. M. McNeil, N. W. Kowall, J. F. Gusella, M. E. MacDonald, M. F. Beal und S. M. Hersch (1997). Heterogeneous topographic and cellular distribution of huntingtin expression in the normal human neostriatum. *Journal of Neuroscience* 17(9), 3052–3063.
- Ferré, P. (2004). The biology of peroxisome proliferator-activated receptors. *Diabetes* 53(suppl 1), S43–S50.
- Ferreira, J., R. Katzenschlager, B. Bloem, U. Bonuccelli, D. Burn, G. Deuschl, E. Dietrichs, G. Fabbrini, A. Friedman, P. Kanovsky et al. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson’s disease. *European Journal of Neurology* 20(1), 5–15.
- Ferrer, B., N. Asbrock, S. Kathuria, D. Piomelli und A. Giuffrida (2003). Effects of levodopa on endocannabinoid levels in rat basal ganglia: Implications for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *European Journal of Neuroscience* 18(6), 1607–1614.
- Feys, P., F. Maes, B. Nuttin, W. Helsen, V. Malfait, G. Nagels, A. Lavrysen und X. Liu (2005). Relationship between multiple sclerosis intention tremor severity and lesion load in the brainstem. *Neuroreport* 16(12), 1379–1382.
- Fielding, J. E. (1985). Smoking: Health effects and control. *The New England Journal of Medicine* 313(8), 491–498.
- Filippi, M., M. Bozzali, M. Rovaris, O. Gonen, C. Kesavadas, A. Ghezzi, V. Martinelli, R. Grossman, G. Scotti, G. Comi et al. (2003). Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* 126(2), 433–437.
- Fisher, R., V. Salanova, T. Witt, R. Worth, T. Henry, R. Gross, K. Oommen, I. Osorio, J. Nazzaro, D. Labar et al. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51(5), 899–908.

- Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn et al. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4), 475–482.
- Fisher, R. S., W. v. E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee und J. Engel (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4), 470–472.
- Fisher, R. S., J. H. Cross, C. D’Souza, J. A. French, S. R. Haut, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé et al. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58(4), 531–542.
- Fisher, R. S. und A. L. Velasco (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 10(5), 261–270.
- Flaxman, S. R., R. R. Bourne, S. Resnikoff, P. Ackland, T. Braithwaite, M. V. Cicinelli, A. Das, J. B. Jonas, J. Keeffe, J. H. Kempen et al. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 5(12), e1221–e1234.
- Flay, B. R. (1986). Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs. *Preventive medicine* 15(5), 451–474.
- Foley, P., M. Gerlach, M. Youdim und P. Riederer (2000). MAO-B inhibitors: Multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism & Related disorders* 6(1), 25–47.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein und P. R. McHugh (1975). „Mini-mental state“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3), 189–198.
- Folstein, S. E., M. L. Franz, B. A. Jensen, G. A. Chase und M. F. Folstein (1983). Conduct disorder and affective disorder among the offspring of patients with Huntington’s disease. *Psychological Medicine* 13(1), 45–52.
- Ford, A. C., E. M. Quigley, B. E. Lacy, A. J. Lembo, Y. A. Saito, L. R. Schiller, E. E. Soffer, B. M. Spiegel und P. Moayyedi (2014). Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 109(9), 1350.
- Ford, T., A. Hayley, L. Downey und A. Parrott (2017). Cannabis: An overview of its adverse acute and chronic effects and their implications. *Current Drug Abuse Reviews* 10, 1–14.

- Forlander, D. A. und R. W. Bohannon (1999). Rivermead Mobility Index: A brief review of research to date. *Clinical Rehabilitation* 13(2), 97–100.
- Fowler, C., J. Panicker, M. Drake, C. Harris, S. Harrison, M. Kirby, M. Lucas, N. Macleod, J. Mangnall, A. North et al. (2009). A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80(5), 470–477.
- Fox, A. und S. Bevan (2005). Therapeutic potential of cannabinoid receptor agonists as analgesic agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 14(6), 695–703.
- Fox, P., P. Bain, S. Glickman, C. Carroll und J. Zajicek (2004). The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 62(7), 1105–1109.
- Fox, S. H., M. Kellett, A. P. Moore, A. R. Crossman und J. M. Brotchie (2002). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Movement Disorders* 17(1), 145–149.
- Frank, S. (2014). Treatment of Huntington’s disease. *Neurotherapeutics* 11(1), 153–160.
- Frankel, J., A. Hughes, A. Lees und G. Stern (1990). Marijuana for parkinsonian tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53(5), 436.
- Fraunfelder, F., F. Fraunfelder und E. U. Keates (2004). Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 111(1), 109–111.
- Fredriksson, R., P. J. Höglund, D. E. Gloriam, M. C. Lagerström und H. B. Schiöth (2003). Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives. *The FEBS Letters* 554(3), 381–388.
- Fredriksson, R. und H. B. Schiöth (2005). The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Molecular pharmacology* 67(5), 1414–1425.
- Freeman, R., O. Adekanmi, M. Waterfield, A. Waterfield, D. Wright und J. Zajicek (2006). The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: A multi-centre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *International Urogynecology Journal* 17(6), 636–641.
- French, J. und G. Gronseth (2008). Lost in a jungle of evidence: We need a compass. *Neurology* 71(20), 1634–1638.
- Friedman, D. und O. Devinsky (2015). Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 373(11), 1048–1058.
- Friedman, D. S., R. Wolfs, B. J. O’Colmain, B. E. Klein, H. R. Taylor, S. West, M. C. Leske, P. Mitchell, N. Congdon und J. Kempen (2004). Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States.

- Gallien, P., J. Reymann, G. Amarenco, B. Nicolas, M. De Sèze und E. Bellissant (2005). Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(12), 1670–1676.
- Gantz, I., A. Muraoka, Y.-K. Yang, L. C. Samuelson, E. M. Zimmerman, H. Cook und T. Yamada (1997). Cloning and Chromosomal Localization of a Gene (GPR18) Encoding a Novel Seven Transmembrane Receptor Highly Expressed in Spleen and Testis. *Genomics* 42(3), 462 – 466.
- Gaoni, Y. und R. Mechoulam (1964). Structure+ synthesis of cannabigerol new hashish constituent.
- Gardoni, F., B. Picconi, V. Ghiglieri, F. Polli, V. Bagetta, G. Bernardi, F. Cattabeni, M. Di Luca und P. Calabresi (2006). A critical interaction between NR2B and MAGUK in L-DOPA induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience* 26(11), 2914–2922.
- Garsed, K., J. Chernova, M. Hastings, C. Lam, L. Marciani, G. Singh, A. Henry, I. Hall, P. Whorwell und R. Spiller (2014). A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 63, 1617–1625.
- Gastaut, H. und H. Regis (1961). On the Subject of Lennox’s „Akinetic“ Petit Mal. In Memory of WG Lennox. *Epilepsia* 2(4), 298–305.
- Gaton, D. D., T. Sagara, J. D. Lindsey, B. T. Gabelt, P. L. Kaufman und R. N. Weinreb (2001). Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F<sub>2α</sub>-isopropyl ester treatment. *Archives of Ophthalmology* 119(8), 1165–1170.
- Gerdeman, G. und D. M. Lovinger (2001). CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *Journal of Neurophysiology* 85(1), 468–471.
- Gibbs, M., C. Winsper, S. Marwaha, E. Gilbert, M. Broome und S. P. Singh (2015). Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 171, 39–47.
- Giladi, N., M. McDermott, S. Fahn, S. Przedborski, J. Jankovic, M. Stern, C. Tanner, P. S. Group et al. (2001). Freezing of gait in PD Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56(12), 1712–1721.
- Giovannoni, G., J. Van Schalkwyk, V. Fritz und A. Lees (1999). Bradykinesia akinesia inco-ordination test (BRAIN TEST): An objective computerised assessment of upper limb motor function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67(5), 624–629.

- Girotti, F., F. Carella, G. Scigliano, M. Grassi, P. Soliveri, P. Giovannini, E. Parati und T. Caraceni (1984). Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 47(8), 848–852.
- Glass, M. und C. C. Felder (1997). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: Evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *Journal of Neuroscience* 17(14), 5327–5333.
- Glauser, T. A., A. Cnaan, S. Shinnar, D. G. Hirtz, D. Dlugos, D. Masur, P. O. Clark, E. V. Capparelli und P. C. Adamson (2010). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 362(9), 790–799.
- Gloss, D. und B. Vickrey (2014). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3).
- Gnad, F., S. Doll, K. Song, M. P. Stokes, J. Moffat, B. Liu, D. Arnott, J. Wallin, L. S. Friedman, G. Hatzivassiliou et al. (2016). Phosphoproteome analysis of the MAPK pathway reveals previously undetected feedback mechanisms. *Proteomics* 16(14), 1998–2004.
- Goetz, C., G. Stebbins, H. Shale, A. Lang, D. Chernik, T. Chmura, J. Ahlskog und E. Dorflinger (1994). Utility of an objective Dyskinesia Rating Scale for Parkinson's disease: Inter-and intrarater reliability assessment. *Movement Disorders* 9(4), 390–394.
- Goetz, C. G., W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. T. Stebbins, C. Counsell, N. Giladi, R. G. Holloway, C. G. Moore, G. K. Wenning et al. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 19(9), 1020–1028.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 23(15), 2129–2170.
- Goldknopf, I. L. (2017, Januar 17). Diagnosis of Parkinson's disease. US Patent 9547012B2.
- Gómez-Tortosa, E., M. E. MacDonald, J. C. Friend, S. A. Taylor, L. J. Weiler, L. A. Cupples, J. Srinidhi, J. F. Gusella, E. D. Bird, J.-P. Vonsattel et al. (2001). Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. *Annals of Neurology* 49(1), 29–34.

- Gonca, E. und F. Darıcı (2015). The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine A1 receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 20(1), 76–83.
- Gong, J.-P., E. S. Onaivi, H. Ishiguro, Q.-R. Liu, P. A. Tagliaferro, A. Brusco und G. R. Uhl (2006). Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Research* 1071(1), 10–23.
- González, S., C. Scorticati, M. García-Arencibia, R. de Miguel, J. A. Ramos und J. Fernández-Ruiz (2006). Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB 1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson’s disease. *Brain Research* 1073, 209–219.
- González-Mariscal, I., S. M. Krzysik-Walker, M. E. Doyle, Q.-R. Liu, R. Cimbrow, S. S.-C. Calvo, S. Ghosh, Ł. Cieśla, R. Moaddel, O. D. Carlson et al. (2016). Human CB1 Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and  $\beta$ -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Scientific Reports* 6.
- Grant, I., R. Gonzalez, C. L. Carey, L. Natarajan und T. Wolfson (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 9(5), 679–689.
- Greek, R. und L. A. Hansen (2013). Questions regarding the predictive value of one evolved complex adaptive system for a second: exemplified by the SOD1 mouse. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 113(2), 231–253.
- Greene, P., S. Fahn und B. Diamond (1994). Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement Disorders* 9(2), 213–217.
- Gregory, S. G., S. Schmidt, P. Seth, J. R. Oksenberg, J. Hart, A. Prokop, S. J. Caillier, M. Ban, A. Goris, L. F. Barcellos et al. (2007). Interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature Genetics* 39(9), 1083–1091.
- Grotenhermen, F. und K. Müller-Vahl (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt International* 109(29-30), 495–501.
- Grotenhermen, F. und K. Müller-Vahl (2016). Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie* 17(02), 71–76.
- Grytten Torkildsen, N., S. Lie, J. Aarseth, H. Nyland und K. Myhr (2008). Survival and cause of death in multiple sclerosis: Results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis Journal* 14(9), 1191–1198.

- Gurudu, S. R., L. H. Griffel, R. J. Gialanella und K. M. Das (1999). Cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease: Short-term and long-term results. *Journal of Clinical Gastroenterology* 29(2), 151–154.
- Hachen, H. und V. Krucker (1977). Clinical and laboratory assessment of the efficacy of Baclofen (Lioresal®) on urethral sphincter spasticity in patients with traumatic paraplegia. *European Urology* 3, 237–240.
- Hackler, R., B. Broecker, F. Klein und S. Brady (1980). A clinical experience with dantrolene sodium for external urinary sphincter hypertonicity in spinal cord injured patients. *The Journal of Urology* 124(1), 78–81.
- Haddad, F., M. Sawalha, Y. Khawaja, A. Najjar und R. Karaman (2017). Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson’s Disease. *Molecules* 23(1), 40.
- Hafner, V., B. Grün, C. Markert, D. Czock, G. Mikus und W. Haefeli (2010). Arzneimittelinteraktionen. *Der Internist* 51(3), 359–370.
- Hagenacker, T., D. Ledwig und D. Büsselberg (2008). Feedback mechanisms in the regulation of intracellular calcium ( $[Ca^{2+}]_i$ ) in the peripheral nociceptive system: Role of TRPV-1 and pain related receptors. *Cell Calcium* 43(3), 215–227.
- Hall, W. und L. Degenhardt (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet* 374(9698), 1383–1391.
- Hallett, M. und S. Khoshbin (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain: A Journal of Neurology* 103(2), 301–314.
- Hammell, D., L. Zhang, F. Ma, S. Abshire, S. McIlwrath, A. Stinchcomb und K. Westlund (2016). Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *European Journal of Pain* 20(6), 936–948.
- Hampson, A., M. Grimaldi, J. Axelrod und D. Wink (1998). Cannabidiol and (-)  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95(14), 8268–8273.
- Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases* 12(5), S3–S9.
- Hanauer, S. B., B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L. F. Mayer, S. Schreiber, J. F. Colombel, D. Rachmilewitz, D. C. Wolf, A. Olson, W. Bao et al. (2002). Maintenance infliximab for Crohn’s disease: The ACCENT I randomised trial. *The Lancet* 359(9317), 1541–1549.
- Hansen, H. S. (2014). Role of anorectic N-acylethanolamines in intestinal physiology and satiety control with respect to dietary fat. *Pharmacological Research* 86, 18–25.

- Hanuš, L., S. Abu-Lafi, E. Fride, A. Breuer, Z. Vogel, D. E. Shalev, I. Kustanovich und R. Mechoulam (2001). 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(7), 3662–3665.
- Hanuš, L., A. Gopher, S. Almog und R. Mechoulam (1993). Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 36(20), 3032–3034.
- Hartrick, C. T., J. P. Kovan und S. Shapiro (2003). The numeric rating scale for clinical pain measurement: A ratio measure? *Pain Practice* 3(4), 310–316.
- Hartung, H.-P., R. Gonsette, N. König, H. Kwiecinski, A. Guseo, S. P. Morrissey, H. Krapf, T. Zwingers, M. in Multiple Sclerosis Study Group et al. (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet* 360(9350), 2018–2025.
- Hasler, J. A., R. Estabrook, M. Murray, I. Pikuleva, M. Waterman, J. Capdevila, V. Holla, C. Helvig, J. R. Falck, G. Farrell et al. (1999). Human cytochromes P450. *Molecular Aspects of Medicine* 20(1), 1–137.
- Hassler, R. (1938). The pathology of paralysis agitans and post-encephalitic Parkinson's. *Journal für Psychologie und Neurologie* 48, 387–476.
- Hauser, R. A., M. P. McDermott und S. Messing (2006). Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 63(12), 1756–1760.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers und L. T. Kurland (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 32(4), 429–445.
- Hawker, G. A., S. Mian, T. Kendzerska und M. French (2011). Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis Care & Research* 63(S11).
- He, M., P. Foster, G. Johnson und P. Khaw (2006). Angle-closure glaucoma in East Asian and European people. Different diseases? *Eye* 20(1), 3–12.
- Hedström, A. K., M. Bäärnhielm, T. Olsson und L. Alfredsson (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73(9), 696–701.



- Heijl, A., M. C. Leske, B. Bengtsson, L. Hyman, B. Bengtsson und M. Hussein (2002). Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology* 120(10), 1268–1279.
- Hejazi, N., C. Zhou, M. Oz, H. Sun, J. H. Ye und L. Zhang (2006).  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. *Molecular pharmacology* 69(3), 991–997.
- Henderson, L., Q. Yue, C. Bergquist, B. Gerden und P. Arlett (2002). St John’s wort (*Hypericum perforatum*): Drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 54(4), 349–356.
- Henström, M. und M. D’Amato (2016). Genetics of irritable bowel syndrome. *Molecular and Cellular Pediatrics* 3(1), 7.
- Herkenham, M., A. B. Lynn, M. D. Little, M. R. Johnson, L. S. Melvin, B. R. De Costa und K. C. Rice (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87(5), 1932–1936.
- Herlenius, E. und H. Lagercrantz (2004). Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology* 190, 8–21.
- Hernangómez, M., L. Mestre, F. G. Correa, F. Loria, M. Mecha, P. M. Iñigo, F. Docagne, R. O. Williams, J. Borrell und C. Guaza (2012). CD200-CD200R1 interaction contributes to neuroprotective effects of anandamide on experimentally induced inflammation. *Glia* 60(9), 1437–1450.
- Hesdorffer, D. C., E. K. Benn, G. D. Cascino und W. A. Hauser (2009). Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 50(5), 1102–1108.
- Heyman, E., N. Levin, E. Lahat, O. Epstein und R. Gandelman-Marton (2014). Efficacy and safety of felbamate in children with refractory epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 18(6), 658–662.
- Higgins, J. P. und S. Green (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Band 4. John Wiley & Sons.
- Hill, A., M. Mercier, T. Hill, S. Glyn, N. Jones, Y. Yamasaki, T. Futamura, M. Duncan, C. Stott, G. Stephens et al. (2012). Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. *British Journal of Pharmacology* 167(8), 1629–1642.
- Hobson, J., N. Edwards und R. Meara (2001). The Parkinson’s Disease Activities of Daily Living Scale: A new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson’s disease. *Clinical Rehabilitation* 15(3), 241–246.

- Hoch, E., U. Bonnet, R. Thomasius, F. Ganzer, U. Havemann-Reinecke und U. W. Preuss (2015). Risiken bei nichtmedizinischem Gebrauch von Cannabis. *Deutsches Ärzteblatt* 112(16), 271–278.
- Hoch, E., C. M. Friemel und M. Schneider (2018). *Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme*. Springer-Verlag.
- Hoehn, M. M., M. D. Yahr et al. (1998). Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 50(2), 318–318.
- Hohlfeld, R. und H. Wekerle (2004). Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(suppl 2), 14599–14606.
- Hollenberg, P. F. (2002). Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes. *Drug Metabolism Reviews* 34(1-2), 17–35.
- Holloway, R., I. Shoulson, S. Fahn, K. Kieburtz, A. Lang, K. Marek, M. McDermott, J. Seibyl, W. Weiner, B. Musch et al. (2004). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology* 61(7), 1044–1053.
- Holmes, G. (1904). On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain: A Journal of Neurology* 27(3), 327–375.
- Hornby, P. J. und S. M. Prouty (2004). Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. *British Journal of Pharmacology* 141(8), 1335–1345.
- Horne, E. A., J. Coy, K. Swinney, S. Fung, A. E. Cherry, W. R. Marrs, A. V. Naydenov, Y. H. Lin, X. Sun, C. Dirk Keene et al. (2013). Downregulation of cannabinoid receptor 1 from neuropeptide Y interneurons in the basal ganglia of patients with Huntington’s disease and mouse models. *European Journal of Neuroscience* 37(3), 429–440.
- Hosseini, A., F. Lattanzio, P. Williams, D. Tibbs, S. Samudre und R. Allen (2006). Chronic topical administration of WIN-55-212-2 maintains a reduction in IOP in a rat glaucoma model without adverse effects. *Experimental Eye Research* 82(5), 753–759.
- Houghton, L. A., W. Atkinson, R. Whitaker, P. Whorwell und M. Rimmer (2003). Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 52(5), 663–670.
- Howick, J., I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenhalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips, H. Thornton, O. Goddard und M. Hodgkinson (2011b). The 2011 Oxford

- CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). URL <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, (besucht am 2017-11-06).
- Howick, J., I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenhalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips, H. Thornton, O. Goddard und M. Hodgkinson (2011a). The Oxford 2011 Levels of Evidence. URL <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, (besucht am 2017-11-06).
- Howlett, A. (2005). Cannabinoid receptor signaling. In *Cannabinoids*, S. 53–79. Springer.
- Howlett, A., F. Barth, T. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, W. Devane, C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B. Martin et al. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 54(2), 161–202.
- Howlett, A. und R. Fleming (1984). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Molecular pharmacology* 26(3), 532–538.
- Howlett, A. C., C. S. Breivogel, S. R. Childers, S. A. Deadwyler, R. E. Hampson und L. J. Porrino (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 47, 345–358.
- Huang, L., J. C. Ramirez, G. A. Frampton, L. E. Golden, M. A. Quinn, H. Y. Pae, D. Horvat, L.-j. Liang und S. DeMorrow (2011). Anandamide exerts its antiproliferative actions on cholangiocarcinoma by activation of the GPR55 receptor. *Laboratory investigation* 91(7), 1007–1017.
- Huang, S. M., T. Bisogno, M. Trevisani, A. Al-Hayani, L. De Petrocellis, F. Fezza, M. Tognetto, T. J. Petros, J. F. Krey, C. J. Chu et al. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(12), 8400–8405.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, S. Blankson und A. J. Lees (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson’s disease. *Archives of Neurology* 50(2), 140–148.
- Hughes, A. J., A. J. Lees und C. D. Marsden (1991). Paroxysmal dystonic head tremor. *Movement Disorders* 6(1), 85–86.
- Hungin, A., L. Chang, G. Locke, E. Dennis und V. Barghout (2005). Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 21(11), 1365–1375.
- Hunker, C. J., J. H. Abbs und S. M. Barlow (1982). The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system. *Neurology* 32(7), 749,.

- Huntington, G. et al. (1872). On chorea. *The Medical and Surgical Reporter: A Weekly Journal* 26(15), 317–321.
- Huntington Study Group (2006). Tetraabenazine as antichorea therapy in Huntington disease. *Neurology* 66(3), 366–372.
- Hurley, J. H. (1999). Structure, mechanism, and regulation of mammalian adenylyl cyclase. *The Journal of Biological Chemistry* 274(12), 7599–7602.
- Hussain, Z. und E. Quigley (2006). Systematic review: Complementary and alternative medicine in the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 23(4), 465–471.
- Iannotti, F. A., C. L. Hill, A. Leo, A. Alhusaini, C. Soubrane, E. Mazzarella, E. Russo, B. J. Whalley, V. Di Marzo und G. J. Stephens (2014). Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: Potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chemical Neuroscience* 5(11), 1131–1141.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 43(4), 655.
- Illowsky Karp, B., S. R. Goldstein, R. Chen, A. Samii, W. Bara-Jimenez und M. Hallett (1999). An open trial of clozapine for dystonia. *Movement Disorders* 14(4), 652–657.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *The New England Journal of Medicine* 2007(357), 851–862.
- Irving, P. M., T. Iqbal, C. Nwokolo, S. Subramanian, S. Bloom, N. Prasad, A. Hart, C. Murray, J. O. Lindsay, A. Taylor et al. (2018). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 24(4), 714–724.
- Iversen, L. L. (2010). *Dopamine handbook*. Oxford University Press, USA.
- Izzo, A. A., F. Borrelli, R. Capasso, V. Di Marzo und R. Mechoulam (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* 30(10), 515–527.
- Izzo, A. A., F. Fezza, R. Capasso, T. Bisogno, L. Pinto, T. Iuvone, G. Esposito, N. Mascolo, V. Di Marzo und F. Capasso (2001). Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *British Journal of Pharmacology* 134(3), 563–570.

- Izzo, A. A. und K. A. Sharkey (2010). Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacology & Therapeutics* 126(1), 21–38.
- Jackson, S. J., L. T. Diemel, G. Pryce und D. Baker (2005). Cannabinoids and neuroprotection in CNS inflammatory disease. *Journal of the Neurological Sciences* 233(1), 21–25.
- Jampel, H. D., D. Friedman, H. Quigley, S. Vitale, R. Miller, F. Knezevich und Y. Ding (2009). Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *American journal of Ophthalmology* 147(1), 39–44.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79(4), 368–376.
- Jankovic, J. (2013). Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders* 28(7), 1001–1012.
- Jankovic, J., K. Schwartz und D. T. Donovan (1990). Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 53(8), 633–639.
- Jankovic, J., K. Schwartz und W. G. Ondo (1998). Re-emergent Tremor of Parkinson’s Disease. *Neurology* 50(4), A348–A349.
- Javed, H., S. Azimullah, M. E. Haque und S. K. Ojha (2016). Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and Neuroinflammation associated dopaminergic Neurodegeneration in rotenone model of Parkinson’s disease. *Frontiers in Neuroscience* 10, 321.
- Jean-Gilles, L., M. Braitch, M. L. Latif, J. Aram, A. J. Fahey, L. J. Edwards, R. A. Robins, R. Tanasescu, P. J. Tighe, B. Gran et al. (2015). Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiologica* 214(1), 63–74.
- Jean-Gilles, L., S. Feng, C. Tench, V. Chapman, D. Kendall, D. Barrett und C. Constantinescu (2009). Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 287(1), 212–215.
- Jenkinson, C., A. Coulter und L. Wright (1993). Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: Normative data for adults of working age. *The British Medical Journal* 306(6890), 1437–1440.
- Jenkinson, C., R. Fitzpatrick, V. Peto, R. Greenhall und N. Hyman (1997). The Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39): Development and validation of a Parkinson’s disease summary index score. *Age and Ageing* 26(5), 353–357.

- Jenkinson, C., V. Peto, R. Fitzpatrick, R. Greenhall und N. Hyman (1995). Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: Comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age and Ageing* 24(6), 505–509.
- Jiang, R., S. Yamaori, Y. Okamoto, I. Yamamoto und K. Watanabe (2013). Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 28(4), 332–338.
- Jiang, R., S. Yamaori, S. Takeda, I. Yamamoto und K. Watanabe (2011). Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sciences* 89(5), 165–170.
- Jin, K. L., X. O. Mao, P. C. Goldsmith und D. A. Greenberg (2000). CB1 cannabinoid receptor induction in experimental stroke. *Annals of Neurology* 48(2), 257–261.
- Johnson, D. H. (2005). Trabecular meshwork and uveoscleral outflow models. *Journal of Glaucoma* 14(4), 308–310.
- Joossens, M., G. Huys, M. Cnockaert, V. De Preter, K. Verbeke, P. Rutgeerts, P. Vandamme und S. Vermeire (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 60, 631–637.
- Jorgensen, L., G. Lose und P. Thunedborg (1987). Diagnosis of mild stress incontinence in females: 24-hour home pad weighing test versus the 1-hour ward test. *Neurourological Urology* 6, 165–166.
- Jostins, L., S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui, J. C. Lee, L. P. Schumm, Y. Sharma, C. A. Anderson et al. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491(7422), 119–124.
- Kaakkola, S. (2000). Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 59(6), 1233–1250.
- Kafil, T. S., T. M. Nguyen, J. K. MacDonald und N. Chande (2018a). Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (11).
- Kafil, T. S., T. M. Nguyen, J. K. MacDonald und N. Chande (2018b). Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (11).
- Kaji, R., J. C. Rothwell, M. Katayama, T. Ikeda, T. Kubori, N. Kohara, T. Mezaki, H. Shibasaki und J. Kimura (1995). Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Annals of Neurology* 38(2), 155–162.

- Kamm, C. P., B. M. Uitdehaag und C. H. Polman (2014). Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology* 72(3-4), 132–141.
- Kao, I., D. B. Drachman und D. L. Price (1976). Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade. *Science* 193(4259), 1256–1258.
- Kaplan, G. G., J. Hubbard, J. Korzenik, B. E. Sands, R. Panaccione, S. Ghosh, A. J. Wheeler und P. J. Villeneuve (2010). The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association. *The American Journal of Gastroenterology* 105(11), 2412.
- Kappos, L., R. Gold, D. H. Miller, D. G. MacManus, E. Havrdova, V. Limmroth, C. H. Polman, K. Schmierer, T. A. Yousry, M. Yang et al. (2008). Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *The Lancet* 372(9648), 1463–1472.
- Kappos, L., E.-W. Radue, P. O’connor, C. Polman, R. Hohlfeld, P. Calabresi, K. Selmaj, C. Agoropoulou, M. Leyk, L. Zhang-Auberson et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5), 387–401.
- Kaschina, E. (2016). Cannabinoid CB1/CB2 Receptors in the Heart: Expression, Regulation, and Function. In *Cannabinoids in Health and Disease*. InTech.
- Kavia, R., D. De Ridder, C. Constantinescu, C. Stott und C. Fowler (2010). Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 16(11), 1349–1359.
- Kawai, T. und S. Akira (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nature Immunology* 11(5), 373–384.
- Kelleher, C., L. Cardozo, V. Khullar und S. Salvatore (1997). A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 104(12), 1374–1379.
- Kelly, L. und N. St Pierre-Hansen (2008). So many databases, such little clarity. *Canadian Family Physician* 54(11), 1572–1573.
- Kenakin, T. (2004). Efficacy as a vector: The relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Molecular Pharmacology* 65(1), 2–11.
- Keov, P., P. M. Sexton und A. Christopoulos (2011). Allosteric modulation of G protein-coupled receptors: A pharmacological perspective. *Neuropharmacology* 60(1), 24–35.

- Kermode, A., A. Thompson, P. Tofts, D. MacManus, B. Kendall, D. Kingsley, I. Moseley, P. Rudge und W. McDonald (1990). Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis: Pathogenetic and clinical implications. *Brain: A Journal of Neurology* 113(5), 1477–1489.
- Khurana, L., K. Mackie, D. Piomelli und D. A. Kendall (2017). Modulation of CB1 cannabinoid receptor by allosteric ligands: Pharmacology and therapeutic opportunities. *Neuropharmacology* 124, 3–12.
- Kiebertz, K., J. B. Penney, P. Corno, N. Ranen, I. Shoulson, A. Feigin, D. Abwender, J. T. Greenarnyre, D. Higgins, F. J. Marshall et al. (2001). Unified Huntington’s disease rating scale: Reliability and consistency. *Neurology* 11(2), 136–142.
- Kim, L. G., T. L. Johnson, A. G. Marson, D. W. Chadwick, M. M. S. group et al. (2006). Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: Further results from the MESS trial. *The Lancet Neurology* 5(4), 317–322.
- Kimball, E. S., C. R. Schneider, N. H. Wallace und P. J. Hornby (2006). Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 291(2), G364–G371.
- Kimura, A., K. Namekata, X. Guo, C. Harada und T. Harada (2016). Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *International Journal of Molecular Sciences* 17(9), 1584.
- Kirkham, J. J., K. M. Dwan, D. G. Altman, C. Gamble, S. Dodd, R. Smyth und P. R. Williamson (2010). The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *The British Medical Journal* 340, c365.
- Kishimoto, S., M. Muramatsu, M. Gokoh, S. Oka, K. Waku und T. Sugiura (2005). Endogenous cannabinoid receptor ligand induces the migration of human natural killer cells. *Journal of Biochemistry* 137(2), 217–223.
- Klawans, H. L., R. Rubovits, S. P. Ringel und W. J. Weiner (1972). Observations on the use of methysergide in Huntington’s chorea. *Neurology* 22(9), 929.
- Klingenberg, M. (1958). Pigments of rat liver microsomes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 75(2), 376–386.
- Klotz, U., K. Maier, C. Fischer und K. Heinkel (1980). Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn’s disease. *The New England Journal of Medicine* 303(26), 1499–1502.



- Kluger, B., P. Triolo, W. Jones und J. Jankovic (2015). The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Movement Disorders* 30(3), 313–327.
- Ko, J. K. und K. K. Auyeung (2014). Inflammatory bowel disease: Etiology, pathogenesis and current therapy. *Current Pharmaceutical Design* 20(7), 1082–1096.
- Kobayashi, T., S. Okamoto, T. Hisamatsu, N. Kamada, H. Chinen, R. Saito, M. T. Kitazume, A. Nakazawa, A. Sugita, K. Koganei et al. (2008). IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* 57(12), 1682–1689.
- Koch, M., J. Mostert, D. Heersema und J. De Keyser (2007). Tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 254(2), 133–145.
- Kohno, M., H. Hasegawa, A. Inoue, M. Muraoka, T. Miyazaki, K. Oka und M. Yasukawa (2006). Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for orphan G-protein-coupled receptor GPR18. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 347(3), 827–832.
- Koller, W. C. (1984). Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. *Archives of Neurology* 41(3), 280–281.
- Koppel, B. S. (2015). Cannabis in the treatment of dystonia, dyskinesias, and tics. *Neurotherapeutics* 12(4), 788–792.
- Koppel, B. S., J. C. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Youssof, G. Gronseth und D. Gloss (2014). Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders - Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 82(17), 1556–1563.
- Kozarek, R. A., D. J. Patterson, M. D. Gelfand, V. A. Botoman, T. J. Ball und K. R. Wilske (1989). Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine* 110(5), 353–356.
- Kozela, E., A. Juknat, F. Gao, N. Kaushansky, G. Coppola und Z. Vogel (2016). Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. *Journal of Neuroinflammation* 13(1), 136.
- Kozela, E., N. Lev, N. Kaushansky, R. Eilam, N. Rimmerman, R. Levy, A. Ben-Nun, A. Juknat und Z. Vogel (2011). Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *British Journal of Pharmacology* 163(7), 1507–1519.
- Krack, P., A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, P. D. Limousin, A. Benazzouz, J. F. LeBas et al. (2003). Five-year follow-up of bilateral

- stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 349(20), 1925–1934.
- Krack, P., R. Martinez-Fernandez, M. Alamo und J. A. Obeso (2017). Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Movement Disorders* 32(1), 36–52.
- Kreitzer, A. C. (2005). Neurotransmission: Emerging roles of endocannabinoids. *Current Biology* 15(14), R549–R551.
- Kreitzer, A. C. und R. C. Malenka (2007). Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 445(7128), 643–647.
- Krejčí, Z. und F. Šantavý (1975). Isolation of two new cannabinoid acids from Cannabis sativa L. of Czechoslovak origin. *Acta Univ Olomuc, Fac Med* 74, 161–166.
- Krupp, L. B., N. G. LaRocca, J. Muir-Nash und A. D. Steinberg (1989). The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology* 46(10), 1121–1123.
- Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry* 115(5), 459–464.
- Kuiper, M. J., L. Vrijenhoek, R. Brandsma, R. J. Lunsing, H. Burger, H. Eggink, K. J. Peall, M. F. Contarino, J. D. Speelman, M. A. Tijssen et al. (2016). The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children. *Movement Disorders Clinical Practice* 3(6), 580–586.
- Kumar, N., J. A. Van Gerpen, J. H. Bower und J. E. Ahlskog (2005). Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement Disorders* 20(3), 342–344.
- Kumar, V. und A. Sharma (2009). Adenosine: An endogenous modulator of innate immune system with therapeutic potential. *European Journal of Pharmacology* 616(1), 7–15.
- Kwan, P., A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe und J. French (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51(6), 1069–1077.
- Kwan, P. und M. J. Brodie (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 342(5), 314–319.
- Kwiatkowska, M., L. A. Parker, P. Burton und R. Mechoulam (2004). A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the Suncus murinus (house musk shrew). *Psychopharmacology* 174(2), 254–259.

- Laccone, F., U. Engel, E. Holinski-Feder, M. Weigell-Weber, K. Marczynek, D. Nolte, D. Morris-Rosendahl, C. Zühlke, K. Fuchs, H. Weirich-Schwaiger et al. (1999). DNA analysis of Huntington's disease. *Neurology* 53(4), 801–801.
- Lachkar, Y. und W. Bouassida (2007). Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 18(2), 129–133.
- Lacy, B. E. und W. D. Chey (2009). Lubiprostone: Chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10(1), 143–152.
- Laprairie, R., A. Bagher, M. Kelly und E. Denovan-Wright (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology* 172(20), 4790–4805.
- Lastres-Becker, I., F. Molina-Holgado, J. A. Ramos, R. Mechoulam und J. Fernández-Ruiz (2005). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 19(1), 96–107.
- Lattanzi, S., F. Brigo, E. Trinka, G. Zaccara, C. Cagnetti, C. Del Giovane und M. Silvestrini (2018). Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 78(17), 1791–1804.
- Lauckner, J. E., J. B. Jensen, H.-Y. Chen, H.-C. Lu, B. Hille und K. Mackie (2008). GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(7), 2699–2704.
- Lauffer, L. M., R. Iakoubov und P. L. Brubaker (2009). GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes* 58(5), 1058–1066.
- Leach, K., P. M. Sexton und A. Christopoulos (2007). Allosteric GPCR modulators: Taking advantage of permissive receptor pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 28(8), 382–389.
- Lennox, W. G. und J. P. Davis (1950). Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 5(4), 626–644.
- Lev-Ran, S., B. Le Foll, K. McKenzie, T. P. George und J. Rehm (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Research* 209(3), 459–465.
- Lian, L., L. Stocchi, F. H. Remzi und B. Shen (2017). Comparison of endoscopic dilation vs surgery for anastomotic stricture in patients with Crohn's disease following ileocolonic resection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 15(8), 1226–1231.

- Libzon, S., L. B.-L. Schleider, N. Saban, L. Levit, Y. Tamari, I. Linder, T. Lerman-Sagie und L. Blumkin (2018). Medical cannabis for pediatric moderate to severe complex motor disorders. *Journal of Child Neurology* 33(9), 565–571.
- Lichtman, A. und B. Martin (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. In *Cannabinoids*, S. 691–717. Springer.
- Lim, K., Y. M. See und J. Lee (2017). A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 15(4), 301.
- Lin, J. H. (2006). CYP induction-mediated drug interactions: In vitro assessment and clinical implications. *Pharmaceutical Research* 23(6), 1089–1116.
- Lin, X., A. S. Dhopeswarkar, M. Huibregtse, K. Mackie und A. G. Hohmann (2017). The slowly signaling G protein-biased CB2 cannabinoid receptor agonist LY2828360 suppresses neuropathic pain with sustained efficacy and attenuates morphine tolerance and dependence. *Molecular Pharmacology* 93(2), 49–62.
- Lin, X., Y. Wang, H. Wang, X. Ren und Y. Li (2013). Role of endogenous cannabinoid system in the gut. *Sheng li xue bao (Acta physiologica Sinica)* 65(4), 451–460.
- Lin, X.-H., B. Yuce, Y.-Y. Li, Y.-J. Feng, J.-Y. Feng, L.-Y. Yu, K. Li, Y.-N. Li und M. Storr (2011). A novel CB receptor GPR55 and its ligands are involved in regulation of gut movement in rodents. *Neurogastroenterology & Motility* 23(9), 862.
- Lindmark, B. (1993). Short-and long-term steroid side effects: The importance for patients with inflammatory bowel disease. *Research and Clinical Forums* 15, 35–35.
- Lingjaerde, O., U. Ahlfors, P. Bech, S. Dencker und K. Elgen (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76(s334), 1–100.
- Linker, R. A. und R. Gold (2013). Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: Mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 13(11), 394.
- Liou, G. I., J. A. Auchampach, C. J. Hillard, G. Zhu, B. Yousufzai, S. Mian, S. Khan und Y. Khalifa (2008). Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49(12), 5526–5531.
- Litwiler, S. E., E. M. Frohman und P. E. Zimmern (1999). Multiple sclerosis and the urologist. *The Journal of Urology* 161(3), 743–757.

- Liu, J. H., F. A. Medeiros, J. R. Slight und R. N. Weinreb (2010). Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology* 117(11), 2075–2079.
- Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126(6), 1504–1517.
- Logan, R., M. Edmond, K. W. Somerville und M. Langman (1984). Smoking and ulcerative colitis. *The British Medical Journal* 288(6419), 751–753.
- Lopez, A., A. Munoz, M. Guerra und J. Labandeira-Garcia (2001). Mechanisms of the effects of exogenous levodopa on the dopamine-denervated striatum. *Neuroscience* 103(3), 639–651.
- López-Sendón Moreno, J. L., J. G. Caldentey, P. T. Cubillo, C. R. Romero, G. G. Ribas, M. A. A. Arias, M. J. G. de Yébenes, R. M. Tolón, I. Galve-Roperh und O. Sagredo (2016). A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington’s disease. *Journal of Neurology* 263(7), 1390–1400.
- Lorenz, R. (2004). On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuroendocrinology Letters* 25(1/2), 40–44.
- Losekoot, M., M. J. Van Belzen, S. Seneca, P. Bauer, S. A. Stenhouse und D. E. Barton (2013). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *European Journal of Human Genetics* 21(5), 480–486.
- Lotan, I., T. A. Treves, Y. Roditi und R. Djaldetti (2014). Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study. *Clinical Neuropharmacology* 37(2), 41–44.
- Lourbopoulos, A., N. Grigoriadis, R. Lagoudaki, O. Touloumi, E. Polyzoidou, I. Mavromatis, N. Tascos, A. Breuer, H. Ovadia, D. Karussis et al. (2011). Administration of 2-arachidonoylglycerol ameliorates both acute and chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Research* 1390, 126–141.
- Lowe, R. F. (1962). Acute angle-closure glaucoma: The second eye: An analysis of 200 cases. *The British Journal of Ophthalmology* 46(11), 641.
- Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sørensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83(3), 278–286.
- Lucas, D. und J. Newhouse (1957). The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *A.M.A. Archives of Ophthalmology* 58(2), 193–201.

- Ludányi, A., L. Erőss, S. Czirják, J. Vajda, P. Halász, M. Watanabe, M. Palkovits, Z. Maglóczy, T. F. Freund und I. Katona (2008). Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *Journal of Neuroscience* 28(12), 2976–2990.
- Lünemann, J. D., N. Edwards, P. A. Muraro, S. Hayashi, J. I. Cohen, C. Münz und R. Martin (2006). Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* 129(6), 1493–1506.
- Lunn, C. A., J. S. Fine, A. Rojas-Triana, J. V. Jackson, X. Fan, T. T. Kung, W. Gonsiorek, M. A. Schwarz, B. Lavey, J. A. Kozlowski et al. (2006). A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 316(2), 780–788.
- Lustyk, M., M. E. Jarrett, J. C. Bennett und M. M. Heitkemper (2001). Does a physically active lifestyle improve symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gastroenterology Nursing* 24(3), 129–137.
- Maccarrone, M., R. Maldonado, M. Casas, T. Henze und D. Centonze (2017). Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC:CBD oromucosal spray and others? *Expert Review of Clinical Pharmacology* 10(4), 443–455.
- MacNaughton, W. K., M. D. Van Sickle, C. M. Keenan, K. Cushing, K. Mackie und K. A. Sharkey (2004). Distribution and function of the cannabinoid-1 receptor in the modulation of ion transport in the guinea pig ileum: Relationship to capsaicin-sensitive nerves. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 286(5), G863–G871.
- Mahad, D. H., B. D. Trapp und H. Lassmann (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 14(2), 183–193.
- Mahant, N., E. McCusker, K. Byth, S. Graham, H. S. Group et al. (2003). Huntington’s disease Clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 61(8), 1085–1092.
- Mahmud, A., P. Santha, C. Paule und I. Nagy (2009). Cannabinoid 1 receptor activation inhibits transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-mediated cationic influx into rat cultured primary sensory neurons. *Neuroscience* 162(4), 1202–1211.
- Mahoney, R. (1965). Barthel index (BI). *Surya Shah, PhD, OTD, MEd, OTR, FAOTA, Professor Occupational Therapy and Neurology, Visiting Professor Neurorehabilitation, University of Tennessee Health Sciences Center* 930, 1.

- Mailleux, P., M. Parmentier und J.-J. Vanderhaeghen (1992). Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: An in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neuroscience Letters* 143(1), 200–204.
- Maione, S., F. Piscitelli, L. Gatta, D. Vita, L. De Petrocellis, E. Palazzo, V. De Novellis und V. Di Marzo (2011). Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology* 162(3), 584–596.
- Mamikonyan, V. (2014). The Upper Limit of Individual Normal Range of Intraocular Pressure – A Personalized Criterion For IOP Evaluation. *Vestnik oftalmologii* 130(6), 71–78.
- Männistö, P., I. Ulmanen, K. Lundström, J. Taskinen, J. Tenhunen, C. Tilgmann und S. Kaakkola (1992). Characteristics of catechol O-methyltransferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. In *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*, S. 291–350. Springer.
- Mansouri, K., F. A. Medeiros und R. N. Weinreb (2013). Global rates of glaucoma surgery. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 251(11), 2609–2615.
- Marchini, G., F. Chemello, D. Berzaghi und A. Zampieri (2015). New findings in the diagnosis and treatment of primary angle-closure glaucoma. *Progress in Brain Research* 221, 191–212.
- Maresz, K., G. Pryce, E. D. Ponomarev, G. Marsicano, J. L. Croxford, L. P. Shriver, C. Ledent, X. Cheng, E. J. Carrier, M. K. Mann et al. (2007). Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. *Nature Medicine* 13(4), 492–497.
- Marinelli, S., V. Di Marzo, F. Florenzano, F. Fezza, M. T. Viscomi, M. van der Stelt, G. Bernardi, M. Molinari, M. Maccarrone und N. B. Mercuri (2007). N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology* 32(2), 298–308.
- Marinkovic, S. P. und L. M. Gillen (2010). Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *International Urogynecology Journal* 21(2), 223–228.
- Marks, D. J., M. W. Harbord, R. MacAllister, F. Z. Rahman, J. Young, B. Al-Lazikani, W. Lees, M. Novelli, S. Bloom und A. W. Segal (2006). Defective acute inflammation in Crohn's disease: A clinical investigation. *The Lancet* 367(9511), 668–678.

- Marquéz, L., J. Suárez, M. Iglesias, F. J. Bermudez-Silva, F. R. de Fonseca und M. Andreu (2009). Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One* 4(9), e6893.
- Marrie, R., G. Cutter, T. Tyry, T. Vollmer und D. Campagnolo (2007). Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology* 68(23), 1971–1978.
- Marsden, C. und M. Schachter (1981). Assessment of extrapyramidal disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology* 11(2), 129–151.
- Marsicano, G., S. Goodenough, K. Monory, H. Hermann, M. Eder, A. Cannich, S. C. Azad, M. G. Cascio, S. O. Gutiérrez, M. van der Stelt et al. (2003). CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 302(5642), 84–88.
- Marson, A. G., A. M. Al-Kharusi, M. Alwaidh, R. Appleton, G. A. Baker, D. W. Chadwick, C. Cramp, O. C. Cockerell, P. N. Cooper, J. Doughty et al. (2007). The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 369(9566), 1016–1026.
- Martin, W. E., R. B. Loewenson, J. A. Resch und A. B. Baker (1973). Parkinson’s disease. *Neurology* 23(8), 783–783.
- Martínez-Martín, P., A. Gil-Nagel, L. M. Gracia, J. B. Gómez, J. Martínez-Sarriés und F. Bermejo (1994). Unified Parkinson’s disease rating scale characteristics and structure. *Movement Disorders* 9(1), 76–83.
- Massa, F., G. Marsicano, H. Hermann, A. Cannich, K. Monory, B. F. Cravatt, G.-L. Ferri, A. Sibaev, M. Storr und B. Lutz (2004). The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 113(8), 1202.
- Mathiowetz, V., K. Weber, N. Kashman und G. Volland (1985). Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. *The Occupational Therapy Journal of Research* 5(1), 24–38.
- Mathur, B. N. und D. M. Lovinger (2012). Endocannabinoid-dopamine interactions in striatal synaptic plasticity. *Frontiers in Pharmacology* 3, 66.
- Matricon, J., M. Meleine, A. Gelot, T. Piche, M. Dapoigny, E. Muller und D. Ardid (2012). Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 36(11-12), 1009–1031.
- Matsuda, L. A., S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young und T. I. Bonner (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346(6284), 561–564.



- Matsunaga, T., N. Kishi, S. Higuchi, K. Watanabe, T. Ohshima und I. Yamamoto (2000). CYP3A4 is a major isoform responsible for oxidation of 7-hydroxy- $\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol to 7-oxo- $\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition* 28(11), 1291–1296.
- Maunder, R. G. (2005). Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: Evaluation, synthesis, and future directions. *Inflammatory Bowel Diseases* 11(6), 600–608.
- Mayer, E. A., S. Berman, B. Suyenobu, J. Labus, M. A. Mandelkern, B. D. Naliboff und L. Chang (2005). Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 115(3), 398–409.
- McClurg, D., R. Ashe, K. Marshall und A. Lowe-Strong (2006). Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: A randomized pilot study. *Neurourology and Urodynamics* 25(4), 337–348.
- McDonald, W. I., A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H.-P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, D. W. Paty, C. H. Polman, S. C. Reingold et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50(1), 121–127.
- McHugh, D., S. S. Hu, N. Rimmerman, A. Juknat, Z. Vogel, J. M. Walker und H. B. Bradshaw (2010). N-arachidonoyl glycine, an abundant endogenous lipid, potently drives directed cellular migration through GPR18, the putative abnormal cannabidiol receptor. *BMC Neuroscience* 11(1), 44.
- McHugh, D., J. Page, E. Dunn und H. B. Bradshaw (2012). Delta (9)-THC and N-arachidonoyl glycine are full agonists at GPR18 and cause migration in the human endometrial cell line, HEC-1B. *British Journal of Pharmacology* 165(8), 2414–2424.
- McHugh, D., D. Roskowski, S. Xie und H. B. Bradshaw (2014).  $\Delta$ 9-THC and N-arachidonoyl glycine regulate BV-2 microglial morphology and cytokine release plasticity: Implications for signaling at GPR18. *Frontiers in Pharmacology* 4, 162.
- McHugh, D. und R. Ross (2005). Endocannabinoids and phytocannabinoids inhibit human neutrophil migration. In *Symposium on the Cannabinoids*, S. 38.
- McKean-Cowdin, R., Y. Wang, J. Wu, S. P. Azen, R. Varma und Los Angeles Latino Eye Study Group (2008). Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 115(6), 941–948.

- McLaughlin, R., M. Hill, S. Dang, S. Wainwright, L. Galea, C. Hillard und B. Gorzalka (2013). Upregulation of CB 1 receptor binding in the ventromedial prefrontal cortex promotes proactive stress-coping strategies following chronic stress exposure. *Behavioural Brain Research* 237, 333–337.
- McPartland, J. M., G. W. Guy und V. Di Marzo (2014). Care and feeding of the endocannabinoid system: A systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One* 9(3), e89566.
- McPartland, J. M. und E. B. Russo (2001). Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *Journal of Cannabis Therapeutics* 1(3-4), 103–132.
- Mechoulam, R. (1970). Marihuana chemistry. *Science* 168(3936), 1159–1166.
- Mechoulam, R. und E. Carlini (1978). Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* 65(4), 174–179.
- Mechoulam, R. und E. Fride (1995). The unpaved road to the endogenous brain cannabinoid ligands, the anandamides. *Cannabinoid Receptors*, 233–258.
- Mechoulam, R. und Y. Gaoni (1967). The absolute configuration of  $\delta$ 1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Letters* 8(12), 1109–1111.
- Mechoulam, R. und L. A. Parker (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology* 64, 21–47.
- Mechoulam, R., M. Peters, E. Murillo-Rodriguez und L. O. Hanuš (2007). Cannabidiol – recent advances. *Chemistry & Biodiversity* 4(8), 1678–1692.
- Mechoulam, R. und Y. Shvo (1963). Hashish-I: The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 19(12), 2073–2078.
- Medeiros, F. A., L. M. Alencar, L. M. Zangwill, C. Bowd, P. A. Sample und R. N. Weinreb (2009). Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Archives of Ophthalmology* 127(10), 1250.
- Medeiros, F. A., L. M. Zangwill, C. Bowd und R. N. Weinreb (2004). Comparison of the GDx VCC Scanning Laser Polarimeter, HRT II Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope, and Stratus OCT Optical Coherence Tomograph for the Detection of Glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 122(6), 827–837.
- Mela, F., M. Marti, A. Dekundy, W. Danysz, M. Morari und M. A. Cenci (2007). Antagonism of metabotropic glutamate receptor type 5 attenuates l-DOPA-induced dyskinesia and its molecular and neurochemical correlates in a rat model of Parkinson’s disease. *Journal of Neurochemistry* 101(2), 483–497.

- Meldrum, B. S. und R. W. Horton (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of Neurology* 28(1), 1–9.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1(3), 277–299.
- Menees, S. B., M. Maneerattanaporn und W. D. Chey (2011). Efficacy of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Gastroenterology* 140(5), S49.
- Mesnager, V., J. Houeto, A. Bonnet, I. Clavier, I. Arnulf, F. Cattelin, G. Le Fur, P. Damier, M. Welter und Y. Agid (2004). Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology* 27(3), 108–110.
- Messmer, C., J. Flammer und D. Stümpfig (1991). Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *American journal of Ophthalmology* 112(6), 678–681.
- Mestre, L., F. Correa, A. Arévalo-Martín, E. Molina-Holgado, M. Valenti, G. Ortas, V. Di Marzo und C. Guaza (2005). Pharmacological modulation of the endocannabinoid system in a viral model of multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry* 92(6), 1327–1339.
- Mestre, T., J. Ferreira, M. M. Coelho, M. Rosa und C. Sampaio (2009). Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. CD006456.
- Metman, L. V., P. Del Dotto, P. Van Den Munckhof, J. Fang, M. Mouradian und T. Chase (1998). Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson’s disease. *Neurology* 50(5), 1323–1326.
- Metman, L. V., S. Konitsiotis und T. N. Chase (2000). Pathophysiology of motor response complications in Parkinson’s disease: Hypotheses on the why, where, and what. *Movement Disorders* 15(1), 3–8.
- Meyer, H. C., F. S. Lee und D. G. Gee (2018). The role of the endocannabinoid system and genetic variation in adolescent brain development. *Neuropsychopharmacology* 43, 21–33.
- Miranda, A., E. Nordstrom, A. Mannem, C. Smith, B. Banerjee und J. N. Sengupta (2007). The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis. *Neuroscience* 148(4), 1021–1032.
- Mishima, K., K. Hayakawa, K. Abe, T. Ikeda, N. Egashira, K. Iwasaki und M. Fujiwara (2005). Cannabidiol Prevents Cerebral Infarction Via a Serotonergic 5-Hydroxytryptamine<sub>1A</sub> Receptor-Dependent Mechanism. *Stroke* 36(5), 1071–1076.

- Mitelpunkt, A., U. Kramer, M. H. Kedem, E. Z. Fink, R. Orbach, V. Chernuha, A. Fattal-Valevski, L. Deutsch, D. Heffetz und H. Sacks (2019). The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: a phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy & Behavior* 98, 233–237.
- Mitsui, T., K. Minami, T. Furuno, H. Morita und T. Koyanagi (2000). Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? *European Urology* 38(4), 434–438.
- Miyasaki, J. M., K. Al Hassan, A. E. Lang und V. Voon (2007). Punding prevalence in Parkinson’s disease. *Movement Disorders* 22(8), 1179–1181.
- Moayyedi, P., E. M. Quigley, B. E. Lacy, A. J. Lembo, Y. A. Saito, L. R. Schiller, E. E. Soffer, B. M. Spiegel und A. C. Ford (2014). The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 109(9), 1367.
- Moher, D. (2010). Corrigendum to: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *The International Journal of Surgery* 8(8), 658.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff und D. G. Altman (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *The International Journal of Surgery* 8(5), 336 – 341.
- Molander, A. und B. Söderpalm (2005). Glycine receptors regulate dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 29(1), 17–26.
- Monory, K., F. Massa, M. Egertová, M. Eder, H. Blaudzun, R. Westenbroek, W. Kelsch, W. Jacob, R. Marsch, M. Ekker et al. (2006). The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron* 51(4), 455–466.
- Montori, V., M. Swiontkowski und D. Cook (2003, 09). Methodologic Issues in Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Clinical orthopaedics and related research* 422, 43–54.
- Moore, T. H., S. Zammit, A. Lingford-Hughes, T. R. Barnes, P. B. Jones, M. Burke und G. Lewis (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *The Lancet* 370(9584), 319–328.
- Morales, P. und P. H. Reggio (2017). An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2(1), 265–273.
- Moreno-Martet, M., A. Feliú, F. Espejo-Porras, M. Mecha, F. J. Carrillo-Salinas, J. Fernández-Ruiz, C. Guaza und E. de Lago (2015). The disease-modifying effects of a

- Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol acting through CB1 receptors. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4(6), 505–511.
- Morera-Herreras, T., J. A. Ruiz-Ortega, A. Taupignon, J. Baufreton, I. Manuel, R. Rodriguez-Puertas und L. Ugedo (2010). Regulation of subthalamic neuron activity by endocannabinoids. *Synapse* 64(9), 682–698.
- Morgese, M. G., T. Cassano, V. Cuomo und A. Giuffrida (2007). Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson’s disease: Role of CB1 and TRPV1 receptors. *Experimental Neurology* 208(1), 110–119.
- Morrell, M. J. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77(13), 1295–1304.
- Mounsey, R. B., S. Mustafa, L. Robinson, R. A. Ross, G. Riedel, R. G. Pertwee und P. Teismann (2015). Increasing levels of the endocannabinoid 2-AG is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson’s disease. *Experimental Neurology* 273, 36–44.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson’s Disease (2003). The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 18(7), 738.
- Mukhopadhyay, P., M. Baggelaar, K. Erdelyi, Z. Cao, R. Cinar, F. Fezza, B. Ignatowska-Janlowska, J. Wilkerson, N. Gils, T. Hansen et al. (2016). The novel, orally available and peripherally restricted selective cannabinoid CB2 receptor agonist LEI-101 prevents cisplatin-induced nephrotoxicity. *British Journal of Pharmacology* 173(3), 446–458.
- Muller, P. Y. und M. N. Milton (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nature reviews Drug discovery* 11(10), 751–761.
- Munro, S., K. L. Thomas und M. Abu-Shaar (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365(6441), 61–65.
- Murillo-Rodriguez, E., J. Pastrana-Trejo, M. Salas-Crisóstomo und M. de-la Cruz (2017). The endocannabinoid system modulating levels of consciousness, emotions and likely dream contents. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 16(4), 370–379.
- Musella, A., H. Sepman, G. Mandolesi, A. Gentile, D. Fresegna, N. Haji, A. Conrad, B. Lutz, M. Maccarrone und D. Centonze (2014). Pre- and postsynaptic type-1 cannabinoid receptors control the alterations of glutamate transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuropharmacology* 79, 567–572.

- Musshoff, F. und B. Madea (2006). Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Therapeutic Drug Monitoring* 28(2), 155–163.
- Myers, B., T. Geist, P. Hart, T. Aladeen, A. Begley, E. S. Westphal, S. Floarea, M. Rainka und L. Mechtler (2019). Medical Cannabis in the Treatment of Parkinson’s Disease (P2. 8-016).
- Myers, R. H. (2004). Huntington’s disease genetics. *NeuroRX* 1(2), 255–262.
- Naftali, T., F. Benjaminov, I. Lish et al. (2018). Cannabis induces clinical and endoscopic improvement in moderately active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 12, S306.
- Naftali, T., R. Mechulam, L. B. Lev und F. M. Konikoff (2014). Cannabis for inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases* 32(4), 468–474.
- Naftali, T., R. Mechulam, A. Marii, G. Gabay, A. Stein, M. Bronshtain, I. Laish, F. Benjaminov und F. M. Konikoff (2017). Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn’s disease, a randomized controlled trial. *Digestive diseases and sciences* 62(6), 1615–1620.
- Naftali, T., L. B.-L. Schleider, I. Dotan, E. P. Lansky, F. S. Benjaminov und F. M. Konikoff (2013). Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn’s disease: A prospective placebo-controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11(10), 1276–1280. e1.
- Narayan, R., P. Loubser, J. Jankovic, W. Donovan und C. Bontke (1991). Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 41(7), 1141.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al. (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. National Academies Press.
- National Institute for Health and Care Excellence (2012). Methods for the development of NICE public health guidance (third edition). URL <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-k-examples-of-evidence-tables#k4-example-of-evidence-table-for-review-level-material>, (besucht am 2017-11-06).
- Navarrete, M. und A. Araque (2008). Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron* 57(6), 883–893.
- NCD Risk Factor Collaboration (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *The Lancet* 387(10026), 1377–1396.

- NCT00418925 (2006). Phase II, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial of Dronabinol for the Treatment of Cervical Dystonia. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00418925?term=cannabis&cond=Dystonia&rank=2>, (besucht am 2018-02-15).
- NCT01502046 (2011). Neuroprotection by Cannabinoids in Huntington’s Disease. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502046?term=cannabis&cond=Huntington+Disease&draw=2&rank=1>, (besucht am 2020-08-27).
- NCT01826188 (2013). Combined THC and CBD Drops for Treatment of Crohn’s Disease, a Phase II Double Blind Placebo Controlled Trial. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826188?term=cannabis&cond=Crohn+Disease&rank=2>, (besucht am 2018-02-15).
- NCT02365610 (2016). A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-part Study to Investigate the Pharmacokinetics, Followed by Efficacy and Safety of GWP42006 as add-on Therapy in Patients With Inadequately Controlled Focal Seizures. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02365610>, (besucht am 2018-02-15).
- NCT02818777 (2016). A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Crossover Study of Tolerability and Efficacy of Cannabidiol (CBD) on Tremor in Parkinson’s Disease. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02818777?term=cannabis&cond=Parkinson+Disease&rank=3>, (besucht am 2018-02-15).
- NCT03582137 (2018). A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Crossover Study of Tolerability and Efficacy of Cannabidiol (CBD) on Tremor in Parkinson’s Disease. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03582137>, (besucht am 2020-08-26).
- NCT03639064 (2018). Cannabis Oil for Pain in Parkinson’s Disease. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639064>, (besucht am 2020-08-27).
- NCT03808935 (2019). Cannabis Extract in Refractory Epilepsy Study (CERES). URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03808935?term=cannabis&cond=Epilepsy&draw=4&rank=1>, (besucht am 2020-08-28).
- Nealon, C., R. LaFleur und D. Morgan (2017). Evidence for agonist-specific mechanisms of cannabinoid tolerance. *The FASEB Journal* 31(1\_supplement), 811.5.
- Neuhaus, O., B. C. Kieseier und H.-P. Hartung (2006). Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 109(1), 198–209.
- Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology* 14(5), 329.

- Nielsen, S., R. Germanos, M. Weier, J. Pollard, L. Degenhardt, W. Hall, N. Buckley und M. Farrell (2018). The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: a systematic review of reviews. *Current neurology and neuroscience reports* 18(2), 8.
- Nolan, W. P., P. J. Foster, J. G. Devereux, D. Uranchimeg, G. J. Johnson und J. Baasanhu (2000). YAG laser iridotomy treatment for primary angle closure in east Asian eyes. *British Journal of Ophthalmology* 84(11), 1255–1259.
- Nongpiur, M. E., J. Y. Ku und T. Aung (2011). Angle closure glaucoma: A mechanistic review. *Current opinion in ophthalmology* 22(2), 96–101.
- Norell, S. E. und P. Granström (1980). Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic. *British Journal of Ophthalmology* 64(2), 137–141.
- Nortvedt, M., T. Riise, K. Myhr, A.-M. Landtblom, A. Bakke und H. Nyland (2001). Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Multiple Sclerosis Journal* 7(4), 231–235.
- Noyes, R., S. F. Brunk, D. H. Avery und A. Canter (1975). The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 18(1), 84–89.
- Nucci, C., V. Gasperi, R. Tartaglione, A. Cerulli, A. Terrinoni, M. Bari, C. De Simone, A. F. Agro, L. A. Morrone, M. T. Corasaniti et al. (2007). Involvement of the endocannabinoid system in retinal damage after high intraocular pressure-induced ischemia in rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48(7), 2997–3004.
- Núñez, E., C. Benito, M. R. Pazos, A. Barbachano, O. Fajardo, S. González, R. M. Tolón und J. Romero (2004). Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study. *Synapse* 53(4), 208–213.
- Nutt, J. G., W. R. Woodward und J. L. Anderson (1985). The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: The mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Annals of Neurology* 18(5), 537–543.
- Nutt, J. G., W. R. Woodward, J. H. Carter und S. T. Ganther (1992). Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa: Relation to on-off phenomenon. *Archives of Neurology* 49(11), 1123–1130.
- Nyholm, D., A. N. Remahl, N. Dizdar, R. Constantinescu, B. Holmberg, R. Jansson, S.-M. Aquilonius und H. Askmark (2005). Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 64(2), 216–223.



- Obata, Y. und Y. Ishikawa (1966). Studies on the constituents of hemp plant (*Cannabis sativa* L.). *Agricultural and Biological Chemistry* 30(6), 619–620.
- Occhipinti, K. und J. W. Smith (2012). Irritable bowel syndrome: A review and update. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 25(01), 046–052.
- O’connor, P., J. S. Wolinsky, C. Confavreux, G. Comi, L. Kappos, T. P. Olsson, H. Benzerdjeb, P. Truffinet, L. Wang, A. Miller et al. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 365(14), 1293–1303.
- Odberg, T. und L. Sandvik (1999). The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 77(2), 176–181.
- Ogura, Y., D. K. Bonen, N. Inohara, D. L. Nicolae, F. F. Chen, R. Ramos, H. Britton, T. Moran, R. Karaliuskas, R. H. Duerr et al. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn’s disease. *Nature* 411(6837), 603–606.
- Ohno-Shosaku, T., T. Maejima und M. Kano (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29(3), 729–738.
- Ohyama, K., M. Nakajima, M. Suzuki, N. Shimada, H. Yamazaki und T. Yokoi (2000). Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 49(3), 244–253.
- Okorodudu, D., M. Jumeau, V. M. Montori, A. Romero-Corral, V. Somers, P. Erwin und F. Lopez-Jimenez (2010). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* 34(5), 791.
- Oliveria, S. F., R. L. Rodriguez, D. Bowers, D. Kantor, J. D. Hilliard, E. H. Monari, B. M. Scott, M. S. Okun und K. D. Foote (2017). Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: A single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *The Lancet Neurology* 16(9), 691–700.
- Ondo, W., K. D. Vuong, H. Khan, F. Atassi, C. Kwak und J. Jankovic (2001). Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson’s disease. *Neurology* 57(8), 1392–1396.
- Ong, D. K., S. B. Mitchell, J. S. Barrett, S. J. Shepherd, P. M. Irving, J. R. Biesiekierski, S. Smith, P. R. Gibson und J. G. Muir (2010). Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25(8), 1366–1373.

- Oppenheim, H. (1911). Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica lordotica progressive, Dystonia musculorum deformans). *Neurol Cbl* 30, 1090–1107.
- Ortega-Gutiérrez, S., E. Molina-Holgado, Á. Arévalo-Martín, F. Correa, A. Viso, M. L. López-Rodríguez, V. Di Marzo und C. Guaza (2005). Activation of the endocannabinoid system as therapeutic approach in a murine model of multiple sclerosis. *The FASEB Journal* 19(10), 1338–1340.
- Orton, S.-M., B. M. Herrera, I. M. Yee, W. Valdar, S. V. Ramagopalan, A. D. Sadovnick und G. C. Ebers (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study. *The Lancet Neurology* 5(11), 932–936.
- O’Sullivan, S. E. (2016). An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology* 173(12), 1899–1910.
- O’Sullivan, S. E., E. J. Tarling, A. J. Bennett, D. A. Kendall und M. D. Randall (2005). Novel time-dependent vascular actions of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 337(3), 824–831.
- Overton, H. A., A. J. Babbs, S. M. Doel, M. C. Fyfe, L. S. Gardner, G. Griffin, H. C. Jackson, M. J. Procter, C. M. Rasamison, M. Tang-Christensen et al. (2006). Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metabolism* 3(3), 167–175.
- Pagano, E., R. Capasso, F. Piscitelli, B. Romano, O. A. Parisi, S. Finizio, A. Lauritano, V. Di Marzo, A. A. Izzo und F. Borrelli (2016). An orally active cannabis extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse. *Frontiers in Pharmacology* 7, 341.
- Pal, D. und A. K. Mitra (2006). MDR-and CYP3A4-mediated drug–drug interactions. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 1(3), 323–339.
- Palazuelos, J., T. Aguado, M. R. Pazos, B. Julien, C. Carrasco, E. Resel, O. Sagredo, C. Benito, J. Romero, I. Azcoitia et al. (2009). Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington’s disease excitotoxicity. *Brain: A Journal of Neurology* 132(11), 3152–3164.
- Paleacu, D. (2007). Tetrabenazine in the treatment of Huntington’s disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3(5), 545.
- Paleacu, D., N. Giladi, O. Moore, A. Stern, S. Honigman und S. Badarny (2004). Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clinical Neuropharmacology* 27(5), 230–233.

- Paloczi, J., Z. V. Varga, G. Hasko und P. Pacher (2017). Neuroprotection in oxidative stress-related neurodegenerative diseases: Role of endocannabinoid system modulation. *Antioxidants and Redox Signaling* (ja).
- Panahi, Y., A. Manayi, M. Nikan und M. Vazirian (2017). The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 86, 620–627.
- Paoli, R. A., A. Botturi, A. Ciammola, V. Silani, C. Prunas, C. Lucchiari, E. Zugno und E. Caletti (2017). Neuropsychiatric Burden in Huntington’s Disease. *Brain Sciences* 7(6), 67.
- Parker, L. A., M. Kwiatkowska, P. Burton und R. Mechoulam (2004). Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology* 171(2), 156–161.
- Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy (Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones).
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14(2), 223–236.
- Parkinson Study Group (2004). Levodopa and the progression of Parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine* 2004(351), 2498–2508.
- Parks, A. G. und R. Nicholls (1978). Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *The British Medical Journal* 2(6130), 85–88.
- Parloff, M. B., H. C. Kelman und J. D. Frank (1954). Comfort, effectiveness, and self-awareness as criteria of improvement in psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* 111(5), 343–352.
- Parmar, N., W. Ho und S. Vanessa (2010). N-arachidonoyl glycine, an endogenous lipid that acts as a vasorelaxant via nitric oxide and large conductance calcium-activated potassium channels. *British Journal of Pharmacology* 160(3), 594–603.
- Patel, S. und C. J. Hillard (2006). Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: Further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318(1), 304–311.
- Pazos, M. R., R. M. Tolon, C. Benito, C. F. Rodriguez, J. J. Gorgojo, M. Nevado, M. Alvarez, F. Arias, F. Almodovar, M. T. P. Fernandez et al. (2008). Cannabinoid CB1 receptors are expressed by parietal cells of the human gastric mucosa. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 56(5), 511–516.

- Peball, M., F. Krismer, H.-G. Knaus, A. Djamshidian, M. Werkmann, F. Carbone, P. Ellmerer, B. Heim, K. Marini, D. Valent et al. (2020). Non-motor symptoms in Parkinson's disease are reduced by nabilone. *Annals of Neurology*.
- Pechavis, M., C. Clarke, P. Vieregge, B. Khoshnood, C. Deschaseaux-Voinet, G. Berdeaux und M. Ziegler (2005). Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: A prospective European study. *European Journal of Neurology* 12(12), 956–963.
- Pederson, J. E. und D. R. Anderson (1980). The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 98(3), 490–495.
- Pertwee, R. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* 153(2), 199–215.
- Pertwee, R., A. Howlett, M. E. Abood, S. Alexander, V. Di Marzo, M. Elphick, P. Greasley, H. S. Hansen, G. Kunos, K. Mackie et al. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB 1 and CB 2. *Pharmacological Reviews* 62(4), 588–631.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 63(5), 569–611.
- Pertwee, R. G. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *The AAPS Journal* 7(3), E625–E654.
- Perucca, P. und F. G. Gilliam (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology* 11(9), 792–802.
- Petersen, K. U. und R. Thomasius (2007). *Auswirkungen von Cannabiskonsum und -missbrauch*. Pabst Science Publishers.
- Peto, V., C. Jenkinson, R. Fitzpatrick und R. Greenhall (1995). The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research* 4(3), 241–248.
- Pettibone, D. J., J. A. Totaro und A. B. Pflueger (1984). Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: Characterization and interaction with selected antidepressants. *European Journal of Pharmacology* 102(3-4), 425–430.
- Phadke, J. G. (1990). Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain: A Journal of Neurology* 113(6), 1597–1628.

- Pineiro, R., T. Maffucci und M. Falasca (2011). The putative cannabinoid receptor GPR55 defines a novel autocrine loop in cancer cell proliferation. *Oncogene* 30(2), 142–152.
- Pinto, L., A. A. Izzo, N. Mascolo, F. Capasso, M. G. Cascio, T. Bisogno, V. Di Marzo, K. Hospodar-Scott und D. R. Brown (2002). Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology* 123(1), 227–234.
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 4(11), 873–884.
- Piomelli, D. und P. Greengard (1990). Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *Trends in Pharmacological Sciences* 11(9), 367–373.
- Pisanu, A., E. Acquas, S. Fenu und G. Di Chiara (2006). Modulation of  $\Delta$  9-THC-induced increase of cortical and hippocampal acetylcholine release by  $\mu$  opioid and D 1 dopamine receptors. *Neuropharmacology* 50(6), 661–670.
- Pistis, M., L. Ferraro, L. Pira, G. Flore, S. Tanganelli, G. L. Gessa und P. Devoto (2002).  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in the rat prefrontal cortex: An in vivo microdialysis study. *Brain Research* 948(1), 155–158.
- Pittock, S. J., R. L. McClelland, W. T. Mayr, M. Rodriguez und J. Y. Matsumoto (2004). Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Movement Disorders* 19(12), 1482–1485.
- Plotnik, M., N. Giladi und J. M. Hausdorff (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson’s disease. *European Journal of Neuroscience* 27(8), 1999–2006.
- Podolsky, D. K. (1991). Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine* 325(14), 1008–1016.
- Polman, C. H., P. W. O’connor, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, D. H. Miller, J. T. Phillips, F. D. Lublin, G. Giovannoni, A. Wajgt et al. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 354(9), 899–910.
- Ponsen, M. M., D. Stoffers, J. Booij, B. L. van Eck-Smit, E. C. Wolters und H. W. Berendse (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson’s disease. *Annals of Neurology* 56(2), 173–181.
- Ponten, H., J. Kullingsjö, S. Lagerkvist, P. Martin, F. Pettersson, C. Sonesson, S. Waters und N. Waters (2010). In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. *European Journal of Pharmacology* 644(1), 88–95.

- Porcari, G. S., C. Fu, E. D. Doll, E. G. Carter und R. P. Carson (2018). Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy & Behavior* 80, 240–246.
- Porter, A. C., J.-M. Sauer, M. D. Knierman, G. W. Becker, M. J. Berna, J. Bao, G. G. Nomikos, P. Carter, F. P. Bymaster, A. B. Leese et al. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 301(3), 1020–1024.
- Porter, B. E. und C. Jacobson (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 29(3), 574–577.
- Poynard, T., C. Regimbeau und Y. Benhamou (2001). Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 15(3), 355–361.
- Prasad, M., P. R. Krishnan, R. Sequeira und K. Al-Roomi (2014). Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *The Cochrane Library*.
- Price, D. A., A. A. Martinez, A. Seillier, W. Koek, Y. Acosta, E. Fernandez, R. Strong, B. Lutz, G. Marsicano, J. L. Roberts et al. (2009). WIN55, 212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson’s disease. *European Journal of Neuroscience* 29(11), 2177–2186.
- Price, D. D., P. A. McGrath, A. Rafii und B. Buckingham (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17(1), 45–56.
- Pryce, G., Z. Ahmed, D. J. Hankey, S. J. Jackson, J. L. Croxford, J. M. Pocock, C. Ledent, A. Petzold, A. J. Thompson, G. Giovannoni et al. (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* 126(10), 2191–2202.
- Pryce, G., A. Cabranes, J. Fernández-Ruiz, T. Bisogno, V. Di Marzo, J. Long, B. Cravatt, G. Giovannoni und D. Baker (2013). Control of experimental spasticity by targeting the degradation of endocannabinoids using selective fatty acid amide hydrolase inhibitors. *Multiple Sclerosis Journal* 19(14), 1896–1904.
- Pryce, G., D. R. Riddall, D. L. Selwood, G. Giovannoni und D. Baker (2015). Neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis and progressive multiple sclerosis by cannabis-based cannabinoids. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 10(2), 281–292.

- Pursiainen, V., T. H. Haapaniemi, J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi und V. V. Myllylä (2007). Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Movement Disorders* 22(6), 828–832.
- Qin, N., M. P. Neeper, Y. Liu, T. L. Hutchinson, M. L. Lubin und C. M. Flores (2008). TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Journal of Neuroscience* 28(24), 6231–6238.
- Quartarone, A. und M. Hallett (2013). Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Movement Disorders* 28(7), 958–967.
- Quartarone, A. und A. Pisani (2011). Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of Disease* 42(2), 162–170.
- Quigley, H. A. (2009). Angle-closure glaucoma – simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *American journal of Ophthalmology* 148(5), 657–669.
- Quigley, H. A., E. M. Addicks, W. R. Green und A. Maumenee (1981). Optic nerve damage in human glaucoma: II. The site of injury and susceptibility to damage. *Archives of Ophthalmology* 99(4), 635–649.
- Quigley, H. A. und A. T. Broman (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology* 90(3), 262–267.
- R Jabir, N., S. Tabrez, C. Firoz, S. Kashif Zaidi, S. S Baeesa, S. Hua Gan, S. Shakil und M. Amjad Kamal (2015). A synopsis of nano-technological approaches toward anti-epilepsy therapy: Present and future research implications. *Current Drug Metabolism* 16(5), 336–345.
- Rabinovich-Guilatt, L., L. Steiner, H. Hallak, G. Pastino, P. Muglia und O. Spiegelstein (2017). Metoprolol-pridopidine drug-drug interaction and food effect assessments of pridopidine, a new drug for treatment of Huntington Disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* 83, 2214–2224.
- Rachmilewitz, D. o. (1989). Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial. *The British Medical Journal* 298(6666), 82–86.
- Radwan, M. M., M. A. ElSohly, D. Slade, S. A. Ahmed, I. A. Khan und S. A. Ross (2009). Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *Journal of Natural Products* 72(5), 906–911.

- Raju, S. S., A. Niranjana, E. A. Monaco III, J. C. Flickinger und L. D. Lunsford (2017). Stereotactic radiosurgery for medically refractory multiple sclerosis-related tremor. *Journal of Neurosurgery* 0(0), 1–8.
- Ramaker, C., J. Marinus, A. M. Stiggelbout und B. J. Van Hilten (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson’s disease. *Movement Disorders* 17(5), 867–876.
- Ramdzan, Y. M., M. M. Trubetskov, A. R. Ormsby, E. A. Newcombe, X. Sui, M. J. Tobin, M. N. Bongiovanni, S. L. Gras, G. Dewson, J. M. Miller et al. (2017). Huntingtin Inclusions Trigger Cellular Quiescence, Deactivate Apoptosis, and Lead to Delayed Necrosis. *Cell Reports* 19(5), 919–927.
- Ranen, N. G., O. C. Stine, M. H. Abbott, M. Sherr, A.-M. Codori, M. L. Franz, N. I. Chao, A. S. Chung, N. Pleasant, C. Callahan et al. (1995). Anticipation and instability of IT-15 (CAG) n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *American Journal of Human Genetics* 57(3), 593.
- Rangwala, S. M. und M. A. Lazar (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in diabetes and metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences* 25(6), 331–336.
- Rao, G., L. Fisch, S. Srinivasan, F. D’amico, T. Okada, C. Eaton und C. Robbins (2003). Does this patient have Parkinson disease? *JAMA* 289(3), 347–353.
- Rau, M., S. Nicolussi, A. Chicca und J. Gertsch (2016). Assay of Endocannabinoid Uptake. *Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols* 1412, 191–203.
- Ravina, B., R. Camicioli, P. Como, L. Marsh, J. Jankovic, D. Weintraub und J. Elm (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 69(4), 342–347.
- Regehr, W. G., M. R. Carey und A. R. Best (2009). Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* 63(2), 154–170.
- Reilmann, R., F. Kirsten, L. Quinn, H. Henningsen, K. Marder und A. Gordon (2001). Objective assessment of progression in Huntington’s disease: A 3-year follow-up study. *Neurology* 57(5), 920–924.
- Ren, R., J. B. Jonas, G. Tian, Y. Zhen, K. Ma, S. Li, H. Wang, B. Li, X. Zhang und N. Wang (2010). Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: A prospective study. *Ophthalmology* 117(2), 259–266.
- Rendic, S. (2002). Summary of information on human CYP enzymes: Human P450 metabolism data. *Drug Metabolism Reviews* 34(1-2), 83–448.



- Resstel, L., R. F. Tavares, S. F. Lisboa, S. R. Joca, F. Correa und F. S. Guimarães (2009). 5-HT<sub>1A</sub> receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology* 156(1), 181–188.
- Rezaie, T., A. Child, R. Hitchings, G. Brice, L. Miller, M. Coca-Prados, E. Héon, T. Krupin, R. Ritch, D. Kreutzer et al. (2002). Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 295(5557), 1077–1079.
- Ribeiro, A., V. Ferraz-de Paula, M. L. Pinheiro, L. B. Vitoretti, D. P. Mariano-Souza, W. M. Quinteiro-Filho, A. T. Akamine, V. I. Almeida, J. Quevedo, F. Dal-Pizzol et al. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A<sub>2A</sub> receptor. *European Journal of Pharmacology* 678(1), 78–85.
- Richter, A. und W. Löscher (1994). (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters. *European Journal of Pharmacology* 264(3), 371–377.
- Riley, D., A. Lang, R. Blair, A. Birnbaum und B. Reid (1989). Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 52(1), 63–66.
- Rioux, J. D., R. J. Xavier, K. D. Taylor, M. S. Silverberg, P. Goyette, A. Huett, T. Green, P. Kuballa, M. M. Barmada, L. W. Datta et al. (2007). Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature Genetics* 39(5), 596–604.
- Ritch, R. (1982). Argon laser treatment for medically unresponsive attacks of angle-closure glaucoma. *American journal of Ophthalmology* 94(2), 197–204.
- Rizzo, G., M. Copetti, S. Arcuti, D. Martino, A. Fontana und G. Logroscino (2016). Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology* 86(6), 566–576.
- Roberto, D., L. Klotz und V. Venkateswaran (2017). Anandamide reduces cell migration, invasion, and induces apoptosis in an in vitro model of prostate cancer.
- Robin, A. L. und I. P. Pollack (1982). Argon laser peripheral iridotomies in the treatment of primary angle closure glaucoma: Long-term follow-up. *Archives of Ophthalmology* 100(6), 919–923.
- Rock, E., D. Bolognini, C. Limebeer, M. Cascio, S. Anavi-Goffer, P. Fletcher, R. Mechoulam, R. Pertwee und L. Parker (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic component of

- cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *British Journal of Pharmacology* 165(8), 2620–2634.
- Rockwell, C. E., N. T. Snider, J. T. Thompson, J. P. V. Heuvel und N. E. Kaminski (2006). Interleukin-2 suppression by 2-arachidonyl glycerol is mediated through peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  independently of cannabinoid receptors 1 and 2. *Molecular Pharmacology* 70(1), 101–111.
- Rogawski, M. A. und J. E. Cavazos (2015). Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. In *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice: Sixth Edition*. Wolters Kluwer Health.
- Rogawski, M. A. und W. Löscher (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience* 5(7), 553–564.
- Röhrig, F. und A. Schulze (2016). The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nature Reviews Cancer* 16(11), 732–749.
- Roller, W. C., S. Glatt, B. Vetere-Overfield und R. Hassanein (1989). Falls and Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 12(2), 98–105.
- Romano, M. R. und M. D. Lograno (2006). Cannabinoid agonists induce relaxation in the bovine ophthalmic artery: Evidences for CB<sub>1</sub> receptors, nitric oxide and potassium channels. *British Journal of Pharmacology* 147(8), 917–925.
- Romigi, A., M. Bari, F. Placidi, M. G. Marciani, M. Malaponti, F. Torelli, F. Izzi, C. Prosperetti, S. Zannino, F. Corte et al. (2010). Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 51(5), 768–772.
- Rosenberg, E. C., P. H. Patra und B. J. Whalley (2017). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy & Behavior* 70, 319–327.
- Ross, G. R., A. Lichtman, W. L. Dewey und H. I. Akbarali (2012). Evidence for the putative cannabinoid receptor (GPR55)-mediated inhibitory effects on intestinal contractility in mice. *Pharmacology* 90(1-2), 55–65.
- Ross, H. R., A. J. Gilmore und M. Connor (2009). Inhibition of human recombinant T-type calcium channels by the endocannabinoid N-arachidonoyl dopamine. *British Journal of Pharmacology* 156(5), 740–750.
- Rossetto, O., M. Pirazzini und C. Montecucco (2014). Botulinum neurotoxins: Genetic, structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Microbiology* 12(8), 535–549.

- Rossi, S., R. Furlan, V. De Chiara, L. Muzio, A. Musella, C. Motta, V. Studer, F. Cavasinni, G. Bernardi, G. Martino et al. (2011). Cannabinoid CB1 receptors regulate neuronal TNF- $\alpha$  effects in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(6), 1242–1248.
- Rotchford, A. P., J. F. Kirwan, M. A. Muller, G. J. Johnson und P. Roux (2003). Temba glaucoma study: A population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology* 110(2), 376–382.
- Rovira, À., M. P. Wattjes, M. Tintoré, C. Tur, T. A. Yousry, M. P. Sormani, N. De Stefano, M. Filippi, C. Auger, M. A. Rocca et al. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology* 11(8), 471–482.
- Rüb, U., K. Seidel, H. Heinsen, J. Vonsattel, W. den Dunnen und H. Korf (2016). Huntington’s disease (HD): The neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathology* 26(6), 726–740.
- Rubinsztein, D. C., J. Leggo, R. Coles, E. Almqvist, V. Biancalana, J.-J. Cassiman, K. Chotai, M. Connarty, D. Craufurd, A. Curtis et al. (1996). Phenotypic characterization of individuals with 30–40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36–39 repeats. *American Journal of Human Genetics* 59(1), 16.
- Ruepert, L., A. O. Quartero, N. J. de Wit, G. J. van der Heijden, G. Rubin und J. W. Muris (2011). Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *The Cochrane Library*.
- Rulli, E., E. Biagioli, I. Riva, G. Gambirasio, I. De Simone, I. Floriani und L. Quaranta (2013). Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* 131(12), 1573–1582.
- Runia, T. F., W. C. Hop, Y. B. de Rijke, D. Buljevac und R. Q. Hintzen (2012). Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 79(3), 261–266.
- Russo, E. B., A. Burnett, B. Hall und K. K. Parker (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochemical Research* 30(8), 1037–1043.
- Ryan, D., A. J. Drysdale, R. G. Pertwee und B. Platt (2007). Interactions of cannabidiol with endocannabinoid signalling in hippocampal tissue. *European Journal of Neuroscience* 25(7), 2093–2102.

- Ryberg, E., N. Larsson, S. Sjögren, S. Hjorth, N.-O. Hermansson, J. Leonova, T. Elebring, K. Nilsson, T. Drmota und P. Greasley (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology* 152(7), 1092–1101.
- Saade, D. und C. Joshi (2015). Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: A case report. *Pediatric Neurology* 52(5), 544–547.
- Sabra, A., M. Hallett, L. Sudarsky und W. Mullally (1982). Treatment of action tremor in multiple sclerosis with isoniazid. *Neurology* 32(8), 912–912.
- Sacerdote, P., C. Martucci, A. Vaccani, F. Bariselli, A. Panerai, A. Colombo, D. Parolaro und P. Massi (2005). The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *Journal of Neuroimmunology* 159(1), 97–105.
- Sagredo, O., M. Ruth Pazos, S. Valdeolivas und J. Fernández-Ruiz (2012). Cannabinoids: Novel Medicines for the Treatment of Huntington’s Disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 7(1), 41–48.
- Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology* 20(22), 6759.
- Saito, Y. A., G. M. Petersen, G. R. Locke und N. J. Talley (2005). The genetics of irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3(11), 1057–1065.
- Sakata, L. M., R. Lavanya, D. S. Friedman, H. T. Aung, H. Gao, R. S. Kumar, P. J. Foster und T. Aung (2008). Comparison of gonioscopy and anterior segment ocular coherence tomography in detecting angle closure in different quadrants of the anterior chamber angle. *Ophthalmology* 115(5), 769–774.
- Salaga, M., H. Zatorski, M. Zielińska, P. Mosinska, J. Timmermans, R. Kordek, M. Storr und J. Fichna (2017). Highly selective CB2 receptor agonist A836339 has gastroprotective effect on experimentally induced gastric ulcers in mice. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology* 390(10), 1015–1027.
- Salim, S. Y. und J. D. Söderholm (2010). Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(1), 362–381.
- Sand, P. K., R. R. Dmochowski, J. Reddy und E. A. van der Meulen (2013). Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *The Journal of Urology* 190(3), 958–964.
- Sandborn, W. J., B. G. Feagan, P. Rutgeerts, S. Hanauer, J.-F. Colombel, B. E. Sands, M. Lukas, R. N. Fedorak, S. Lee, B. Bressler et al. (2013). Vedolizumab as induction and

- maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* 369(8), 711–721.
- Santarpia, L., S. M. Lippman und A. K. El-Naggar (2012). Targeting the MAPK–RAS–RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16(1), 103–119.
- Santini, E., E. Valjent, A. Usiello, M. Carta, A. Borgkvist, J.-A. Girault, D. Hervé, P. Greengard und G. Fisone (2007). Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience* 27(26), 6995–7005.
- Sarfaraz, S., F. Afaq, V. M. Adhami und H. Mukhtar (2005). Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Research* 65(5), 1635–1641.
- Sargent, P. A., K. H. Kjaer, C. J. Bench, E. A. Rabiner, C. Messa, J. Meyer, R. N. Gunn, P. M. Grasby und P. J. Cowen (2000). Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C] WAY-100635: Effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry* 57(2), 174–180.
- Sartor, R. B. (2004). Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 126(6), 1620–1633.
- Sathyamangalam, R. V., P. G. Paul, R. George, M. Baskaran, A. Hemamalini, R. V. Madan, J. Augustian, R. Prema und V. Lingam (2009). Determinants of glaucoma awareness and knowledge in urban Chennai. *Indian Journal of Ophthalmology* 57(5), 355.
- Savitt, J. M., V. L. Dawson und T. M. Dawson (2006). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: Molecules to medicine. *Journal of Clinical Investigation* 116(7), 1744.
- Savitz, J., I. Lucki und W. C. Drevets (2009). 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology* 88(1), 17–31.
- Sawcer, S., R. J. Franklin und M. Ban (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology* 13(7), 700–709.
- Sawzdargo, M., T. Nguyen, D. K. Lee, K. R. Lynch, R. Cheng, H. H. Heng, S. R. George und B. F. O'Dowd (1999). Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52,  $\Psi$ GPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Molecular Brain Research* 64(2), 193–198.
- Sayuk, G. S. und C. P. Gyawali (2015). Irritable bowel syndrome: Modern concepts and management options. *The American Journal of Medicine* 128(8), 817–827.

- Scatton, B., F. Javoy-Agid, L. Rouquier, B. Dubois und Y. Agid (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Research* 275(2), 321–328.
- Schaafsma, J., Y. Balash, T. Gurevich, A. Bartels, J. M. Hausdorff und N. Giladi (2003). Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 10(4), 391–398.
- Schapira, A. H., C. W. Olanow, J. T. Greenamyre und E. Bezard (2014). Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: Future therapeutic perspectives. *The Lancet* 384(9942), 545–555.
- Schiefer, U., J. Pätzold und F. Dannheim (2005). Konventionelle Perimetrie. *Der Ophthalmologe* 102(6), 627–646.
- Schiller, Y. (2009). Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Archives of Neurology* 66(10), 1233–1239.
- Schoenfeld, M., R. H. Myers, L. A. Cupples, B. Berkman, D. S. Sax und E. Clark (1984). Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 47(12), 1283–1287.
- Schreiner, A. M. und M. E. Dunn (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis.
- Schröder, O. und J. Stein (2003). Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: Current status and future directions. *The American Journal of Gastroenterology* 98(3), 530.
- Schultes, R. E. et al. (1970). *Random thoughts and queries on the botany of cannabis*. J. & A. Churchill.
- Schulz, J. B. (2011). Bewegungsstörungen. *Neurologie*, 121–142.
- Schuman, J. S., B. Horwitz, N. T. Choplin, R. David, D. Albracht und K. Chen (1997). A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension: A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Archives of Ophthalmology* 115(7), 847–852.
- Schwab, R. S., A. C. England, D. C. Poskanzer und R. R. Young (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 208(7), 1168–1170.
- Schwartzman, R. J. und G. M. Alexander (1985). Changes in the local cerebral metabolic rate for glucose in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) primate model of Parkinson's disease. *Brain Research* 358(1), 137–143.

- Schwitzer, T., R. Schwan, K. Angioi-Duprez, A. Giersch und V. Laprevote (2016). The endocannabinoid system in the retina: From physiology to practical and therapeutic applications. *Neural Plasticity* 2016. Article ID 2916732.
- Scott, D. A., C. E. Wright und J. A. Angus (2004). Evidence that CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors mediate antinociception in neuropathic pain in the rat. *Pain* 109(1-2), 124–131.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017). Critical Appraisal Notes and Checklists. URL <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>, (besucht am 2017-11-06).
- Seah, S. K., P. J. Foster, P. T. Chew, A. Jap, F. Oen, H. B. Fam und A. S. Lim (1997). Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore: An island-wide survey. *Archives of Ophthalmology* 115(11), 1436–1440.
- Sechi, G., M. Zuddas, M. Piredda, V. Agnetti, G. Sau, M. Piras, S. Tanca und G. Rosati (1989). Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine. *Neurology* 39(8), 1113.
- Seger, R. und E. G. Krebs (1995). The MAPK signaling cascade. *The FASEB Journal* 9(9), 726–735.
- Semaka, A., S. Creighton, S. Warby und M. Hayden (2006). Predictive testing for Huntington disease: Interpretation and significance of intermediate alleles. *Clinical Genetics* 70(4), 283–294.
- Shahnawaz, M., T. Tokuda, M. Waragai, N. Mendez, R. Ishii, C. Trenkwalder, B. Mollenhauer und C. Soto (2017). Development of a biochemical diagnosis of parkinson disease by detection of  $\alpha$ -synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. *JAMA Neurology* 74(2), 163–172.
- Shao, Z., J. Yin, K. Chapman, M. Grzemska, L. Clark, J. Wang und D. M. Rosenbaum (2016). High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. *Nature* 540(7634), 602–606.
- Sharma, S., S. Singh, V. Sharma, V. P. Singh und R. Deshmukh (2015). Neurobiology of l-DOPA induced dyskinesia and the novel therapeutic strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 70, 283–293.
- Sharrack, B. und R. A. Hughes (1999). The Guy’s Neurological Disability Scale (GNDS): A new disability measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 5(4), 223–233.
- Shaw, M. H., N. Kamada, N. Warner, Y.-G. Kim und G. Nuñez (2011). The ever-expanding function of NOD2: Autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends in Immunology* 32(2), 73–79.

- Shaw, S. Y., J. F. Blanchard und C. N. Bernstein (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology* 105(12), 2687.
- Shi, L. L., J. Dong, H. Ni, J. Geng und T. Wu (2017). Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy. *The Cochrane Library*.
- Shinnar, S., A. T. Berg, S. L. Moshe und R. Shinnar (2001). How long do new-onset seizures in children last? *Annals of Neurology* 49(5), 659–664.
- Shohet, A., A. Khlebtovsky, N. Roizen, Y. Roditi und R. Djaldetti (2017). Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson’s disease. *European Journal of Pain* 21(3), 486–493.
- Shoulson, I. und S. Fahn (1979). Huntington disease clinical care and evaluation. *Neurology* 29(1), 1.
- Shoyama, Y., R. Oku, T. Yamauchi und I. Nishioka (1972). Cannabis. VI. Cannabicyclic Acid. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 20(9), 1927–1930.
- Sica, G. S. und L. Biancone (2013). Surgery for inflammatory bowel disease in the era of laparoscopy. *World Journal of Gastroenterology* 19(16), 2445.
- Siegling, A., H. A. Hofmann, D. Denzer, F. Mauler und J. De Vry (2001). Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 415(1), R5–R7.
- Sieradzan, K., S. Fox, M. Hill, J. Dick, A. Crossman und J. Brotchie (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: A pilot study. *Neurology* 57(11), 2108–2111.
- Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Critical Reviews in Neurobiology* 15(2).
- Sim-Selley, L. J. und B. R. Martin (2002). Effect of Chronic Administration of R-(+)-[2, 3-Dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl) methyl] pyrrolo [1, 2, 3-de]-1, 4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl) methanone Mesylate (WIN55, 212-2) or  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Cannabinoid Receptor Adaptation in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303(1), 36–44.
- Simon, K. C., K. L. Munger und A. Ascherio (2012). Vitamin D and multiple sclerosis: Epidemiology, immunology, and genetics. *Current Opinion in Neurology* 25(3), 246.
- Simpson, D., J. Gracies, H. Graham, J. Miyasaki, M. Naumann, B. Russman, L. Simpson und Y. So (2008). Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity



- (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70(19), 1691–1698.
- Sivakumar, S., D. Zutshi, N. Seraji-Bozorgzad und A. Shah (2016). Electroencephalographic Observations of Medical Marijuana for Idiopathic Generalized Epilepsy: A Case Report (P6. 368). *Neurology* 86(16 Supplement), P6.368.
- Slusar, J. E., E. A. Cairns, A.-M. Szczesniak, H. B. Bradshaw, A. Di Polo und M. E. Kelly (2013). The fatty acid amide hydrolase inhibitor, URB597, promotes retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of optic nerve axotomy. *Neuropharmacology* 72, 116–125.
- Smith, K. A. (1988). Interleukin-2: Inception, impact, and implications. *Science* 240(4856), 1169–1176.
- Snowden, J. S., D. Craufurd, H. L. Griffiths und D. Neary (1998). Awareness of involuntary movements in Huntington disease. *Archives of Neurology* 55(6), 801–805.
- Solowij, N., S. Broyd, L.-m. Greenwood, H. van Hell, D. Martellozzo, K. Rueb, J. Todd, Z. Liu, P. Galettis, J. Martin et al. (2019). A randomised controlled trial of vaporised  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 269(1), 17–35.
- Sommer, A. (1996). Glaucoma risk factors observed in the Baltimore Eye Survey. *Current Opinion in Ophthalmology* 7(2), 93–98.
- Song, Z.-H., W. Modi und T. I. Bonner (1995). Molecular cloning and chromosomal localization of human genes encoding three closely related G protein-coupled receptors. *Genomics* 28(2), 347–349.
- Soyka, M., U. Preuss und E. Hoch (2017). Cannabisinduzierte Störungen. *Der Nervenarzt* 88(3), 311–325.
- Spiegel, B. M. (2011). Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: An epidemiologic and evolutionary perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9(6), 461–469.
- Stamey, W. und J. Jankovic (2007). Shoulder pain in Parkinson’s disease. *Age (years)* 64(9.61), 41–83.
- Steffens, M., J. Zentner, J. Honegger und T. J. Feuerstein (2005). Binding affinity and agonist activity of putative endogenous cannabinoids at the human neocortical CB 1 receptor. *Biochemical Pharmacology* 69(1), 169–178.

- Stein, R. und S. Hanauer (1998). Life-threatening complications of IBD: How to handle fulminant colitis and toxic megacolon: Clinical features, key diagnostic tests, and treatment options. *Journal of Critical Illness* 13(8), 518–525.
- Stella, N., P. Schweitzer und D. Piomelli (1997). A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 388(6644), 773–778.
- Stober, T., W. Wussow und K. Schimrigk (1984). Bicaudate diameter - the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington’s disease. *Neuroradiology* 26(1), 25–28.
- Stockings, E., D. Zagic, G. Campbell, M. Weier, W. D. Hall, S. Nielsen, G. K. Herkes, M. Farrell und L. Degenhardt (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 89(7), 741–753.
- Stöhrer, M., B. Blok, D. Castro-Diaz, E. Chartier-Kastler, G. Del Popolo, G. Kramer, J. Pannek, P. Radziszewski und J.-J. Wyndaele (2009). EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *European Urology* 56(1), 81–88.
- Stone, E. M., J. H. Fingert, W. L. Alward, T. D. Nguyen, J. R. Polansky, S. L. Sunden, D. Nishimura, A. F. Clark, A. Nystuen, B. E. Nichols et al. (1997). Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 275(5300), 668–670.
- Stout, S. M. und N. M. Cimino (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: A systematic review. *Drug Metabolism Reviews* 46(1), 86–95.
- Sugihara, T., A. Kobori, H. Imaeda, T. Tsujikawa, K. Amagase, K. Takeuchi, Y. Fujiyama und A. Andoh (2010). The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology* 160(3), 386–393.
- Sugiura, T., S. Kondo, A. Sukagawa, S. Nakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita und K. Waku (1995). 2-Arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 215(1), 89–97.
- Suk, K.-T., I. Mederacke, G.-Y. Gwak, S. W. Cho, A. Adeyemi, R. Friedman und R. F. Schwabe (2016). Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis. *Gut* 65, 1721–1732.
- Sutherland, L. R., S. Ramcharan, H. Bryant und G. Fick (1990). Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn’s disease. *Gastroenterology* 98(5), 1123–1128.

- Sylant'ev, S., T. P. Jensen, R. A. Ross und D. A. Rusakov (2013). Cannabinoid-and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(13), 5193–5198.
- Szabo, B. und E. Schlicker (2005). Effects of cannabinoids on neurotransmission. In *Cannabinoids*, S. 327–365. Springer.
- Szaflarski, J. P. und E. M. Bebin (2014). Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - from receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior* 41, 277–282.
- Takatori, H., Y. Kanno, W. T. Watford, C. M. Tato, G. Weiss, I. I. Ivanov, D. R. Littman und J. J. O'Shea (2009). Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *Journal of Experimental Medicine* 206(1), 35–41.
- Takenouchi, R., K. Inoue, Y. Kambe und A. Miyata (2012). N-arachidonoyl glycine induces macrophage apoptosis via GPR18. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 418(2), 366–371.
- Talley, N. J. und R. Spiller (2002). Irritable bowel syndrome: A little understood organic bowel disease? *The Lancet* 360(9332), 555–564.
- Tamura, Y., M. Matsushashi, P. Lin, B. Ou, S. Vorbach, R. Kakigi und M. Hallett (2008). Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Movement Disorders* 23(4), 558–565.
- Tanaka, S., K. Ishii, K. Kasai, S. O. Yoon und Y. Saeki (2007). Neural expression of G protein-coupled receptors GPR3, GPR6, and GPR12 up-regulates cyclic AMP levels and promotes neurite outgrowth. *The Journal of Biological Chemistry* 282(14), 10506–10515.
- Tang, W.-J. und J. H. Hurley (1998). Catalytic mechanism and regulation of mammalian adenylyl cyclases. *Molecular Pharmacology* 54(2), 231–240.
- Tebo, C. C., A. I. Evins, P. J. Christos, J. Kwon und T. H. Schwartz (2014). Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: A 32-year systematic review and meta-analysis: A review. *Journal of Neurosurgery* 120(6), 1415–1427.
- Terrazzino, S., F. Berto, M. Dalle Carbonare, M. Fabris, A. Guiotto, D. Bernardini und A. Leon (2004). Stearoyl ethanolamide exerts anorexic effects in mice via down-regulation of liver stearyl-coenzyme A desaturase-1 mRNA expression. *The FASEB Journal* 18(13), 1580–1582.
- Thacker, E. L., F. Mirzaei und A. Ascherio (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Annals of Neurology* 59(3), 499–503.

- Tham, Y.-C., X. Li, T. Y. Wong, H. A. Quigley, T. Aung und C.-Y. Cheng (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121(11), 2081–2090.
- Thanvi, B., N. Lo und T. Robinson (2007). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease: Clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgraduate Medical Journal* 83(980), 384–388.
- THC Pharm GmbH (2012). Therapie mit Cannabinoiden. Stand: 09/2012. URL [www.thc-pharm.de/wp-content/uploads/2016/03/7.1.2.4-Broschuere-THC-2012.pdf](http://www.thc-pharm.de/wp-content/uploads/2016/03/7.1.2.4-Broschuere-THC-2012.pdf), (besucht am 2018-02-14).
- Thomas, A., G. Baillie, A. Phillips, R. Razdan, R. A. Ross und R. G. Pertwee (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology* 150(5), 613–623.
- Thomas, A., R. A. Ross, B. Saha, A. Mahadevan, R. K. Razdan und R. G. Pertwee (2004). 6-Äzidohex-2-Äyne-cannabidiol: a potential neutral, competitive cannabinoid CB 1 receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology* 487(1), 213–221.
- Thompson, A. J., B. L. Banwell, F. Barkhof, W. M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M. S. Freedman et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17(2), 162–173.
- Thorleifsson, G., G. B. Walters, A. W. Hewitt, G. Masson, A. Helgason, A. DeWan, A. Sigurdsson, A. Jonasdottir, S. A. Gudjonsson, K. P. Magnusson et al. (2010). Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open-angle glaucoma. *Nature Genetics* 42(10), 906–909.
- Thürmann, P. A. und K. Schmitt (1998). Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Medizinische Klinik* 93(11), 687–692.
- Tian, B., B. Geiger, D. L. Epstein und P. L. Kaufman (2000). Cytoskeletal involvement in the regulation of aqueous humor outflow. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 41(3), 619–623.
- Tombaugh, T. N. und N. J. McIntyre (1992). The mini-mental state examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 40(9), 922–935.
- Tomida, I., A. Azuara-Blanco, H. House, M. Flint, R. G. Pertwee und P. J. Robson (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. *Journal of Glaucoma* 15(5), 349–353.

- Toruner, M., E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, R. Orenstein, W. J. Sandborn, J.-F. Colombel und L. J. Egan (2008). Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134(4), 929–936.
- Towne, A. R., J. M. Pellock, D. Ko und R. J. DeLorenzo (1994). Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 35(1), 27–34.
- Tramèr, M. R., D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. M. Reynolds, R. A. Moore und H. J. McQuay (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *The British Medical Journal* 323(7303), 16.
- Trapp, B. D. und K.-A. Nave (2008). Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annual Review of Neuroscience* 31, 247–269.
- Trinka, E., H. Cock, D. Hesdorffer, A. O. Rossetti, I. E. Scheffer, S. Shinnar, S. Shorvon und D. H. Lowenstein (2015). A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56(10), 1515–1523.
- Trottier, Y., Y. Lutz, G. Stevanin, G. Imbert, D. Devys, G. Cancel, F. Saudou, C. Weber, G. David, L. Tora et al. (1995). Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington’s disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 378(6555), 403.
- Trumbly, B. (1990). Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. In *Presented at Marijuana’90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari (Crete)*, Band 11.
- Tsang, R. Y., T. Al-Fayea und H.-J. Au (2009). Cisplatin overdose. *Drug Safety* 32(12), 1109–1122.
- Tsukamoto, T. (2016). Loss of Autonomic Nervous System Control of Blood Pressure in Patients with Parkinson’s Disease. *British Journal of Medicine and Medical Research* 16(9), 1–11.
- Turner, C. E., M. A. Elsohly und E. G. Boeren (1980). Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products* 43(2), 169–234.
- Turner, S. E., C. M. Williams, L. Iversen und B. J. Whalley (2017). Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. In *Phytocannabinoids*, S. 61–101. Springer.
- U.S. National Library of Medicine (2017a). Medical Subject Headings (MeSH). URL <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html>, (besucht am 2017-11-02).
- U.S. National Library of Medicine (2017b). MEDLINE Fact Sheet. URL <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>, (besucht am 2017-11-02).

- U.S. National Library of Medicine (2017c). MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different? URL [https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif\\_med\\_pub.html](https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif_med_pub.html), (besucht am 2017-11-02).
- Valko, P. O., C. L. Bassetti, K. E. Bloch, U. Held und C. R. Baumann (2008). Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 31(11), 1601–1607.
- van der Sluis, M., B. A. De Koning, A. C. De Bruijn, A. Velcich, J. P. Meijerink, J. B. Van Goudoever, H. A. Büller, J. Dekker, I. Van Seuningen, I. B. Renes et al. (2006). Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 131(1), 117–129.
- van der Stelt, M., M. Trevisani, V. Vellani, L. De Petrocellis, A. S. Moriello, B. Campi, P. McNaughton, P. Geppetti und V. Di Marzo (2005). Anandamide acts as an intracellular messenger amplifying Ca<sup>2+</sup> influx via TRPV1 channels. *The EMBO Journal* 24(17), 3026–3037.
- van Duijn, E., E. M. Kingma, R. Timman, F. G. Zitman, A. Tibben, R. Roos und R. C. van der Mast (2008). Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington’s disease compared with mutation-negative first-degree relatives. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69(11), 1804–1810.
- van Eeden, S. F., W. C. Tan, T. Suwa, H. Mukae, T. Terashima, T. Fujii, D. Qui, R. Vincent und J. C. Hogg (2001). Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164(5), 826–830.
- van Ginneken, C., T. Vree, D. Breimer, H. Thijssen und J. Van Rossum (1973). Cannabinodiol, a new hashish constituent, identified by gaschromatography-mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*.
- van Rey, F. und J. Heesakkers (2011). Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: A prospective study. *Advances in Urology* 2011. Article ID 834753.
- van Sickle, M. D., M. Duncan, P. J. Kingsley, A. Mouihate, P. Urbani, K. Mackie, N. Stella, A. Makriyannis, D. Piomelli, J. S. Davison et al. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310(5746), 329–332.
- Vaney, C., M. Heinzl-Gutenbrunner, P. Jobin, F. Tschopp, B. Gattlen, U. Hagen, M. Schnelle und M. Reif (2004). Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 10(4), 417–424.

- Vara, D., C. Morell, N. Rodriguez-Henche und I. Diaz-Laviada (2013). Involvement of PPAR $\gamma$  in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma. *Cell Death & Disease* 4(5), e618.
- Vidlock, E. J., V. Cheng und F. Cremonini (2013). Effects of linacotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11(9), 1084–1092.
- Viglione, S. und G. Walsh (1975). Proceedings: Epileptic seizure prediction. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 39(4), 435.
- Vithana, E. N., C.-C. Khor, C. Qiao, M. E. Nongpiur, R. George, L.-J. Chen, T. Do, K. Abu-Amero, C. K. Huang, S. Low et al. (2012). Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nature Genetics* 44(10), 1142–1146.
- Vlaar, A. und D. Wade (2003). The Adult Memory and Information Processing Battery (AMIPB) test of information-processing speed: A study of its reliability and feasibility in patients with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 17(4), 386–393.
- Volkow, N. D., G.-J. Wang, F. Telang, J. S. Fowler, D. Alexoff, J. Logan, M. Jayne, C. Wong und D. Tomasi (2014). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(30), E3149–E3156.
- Volkow, N. D., R. A. Wise und R. Baler (2017). The dopamine motive system: Implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 18(12), 741.
- Volz, M., B. Siegmund und W. Häuser (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie. *Der Schmerz* 30(1), 37–46.
- Vreeling, F. W., J. Jolles, F. R. Verhey und P. J. Houx (1993). Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: Methodological issues. *Journal of Neurology* 240(8), 495–504.
- Wade, D. und E. Vergis (1999). The Short Orientation–Memory–Concentration Test: A study of its reliability and validity. *Clinical Rehabilitation* 13(2), 164–170.
- Wade, D. T., P. Makela, P. Robson, H. House und C. Bateman (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis Journal* 10(4), 434–441.

- Waehrens, R., H. Ohlsson, J. Sundquist, K. Sundquist und B. Zöller (2015). Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: A nationwide family study in Sweden. *Gut* 64, 215–221.
- Wagner, T., D. L. Patrick, T. Bavendam, M. Martin und D. Buesching (1996). Quality of life of persons with urinary incontinence: Development of a new measure. *Urology* 47(1), 67–71.
- Waldvogel, H. J., E. H. Kim, L. J. Tippett, J.-P. G. Vonsattel und R. L. Faull (2014). The neuropathology of Huntington’s disease. In *Behavioral Neurobiology of Huntington’s Disease and Parkinson’s Disease*, S. 33–80. Springer.
- Walker, F. O. (2007). Huntington’s disease. *The Lancet* 369(9557), 218–228.
- Wallace, M. J., R. E. Blair, K. W. Falenski, B. R. Martin und R. J. DeLorenzo (2003). The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 307(1), 129–137.
- Wang, N., X. Xie, D. Yang, J. Xian, Y. Li, R. Ren, X. Peng, J. B. Jonas und R. N. Weinreb (2012). Orbital cerebrospinal fluid space in glaucoma: The Beijing intracranial and intraocular pressure (iCOP) study. *Ophthalmology* 119(10), 2065–2073.
- Wang, T., J.-P. Collet, S. Shapiro und M. A. Ware (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: A systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 178(13), 1669–1678.
- Ward, S. M., J. Bayguinov, K.-J. Won, D. Grundy und H. R. Berthoud (2003). Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *Journal of Comparative Neurology* 465(1), 121–135.
- Webster, D. (1968). Critical analysis of the disability in Parkinson’s disease. *Modern Treatment* 5(2), 257–282.
- Wehkamp, J., J. Harder, M. Weichenthal, O. Mueller, K. R. Herrlinger, K. Fellermann, J. M. Schroeder und E. F. Stange (2003). Inducible and constitutive  $\beta$ -defensins are differentially expressed in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 9(4), 215–223.
- Wei, Y., X. Wang und L. Wang (2009). Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Molecular Vision* 15, 1243.
- Weinreb, R. N., T. Aung und F. A. Medeiros (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA* 311(18), 1901–1911.



- Weinreb, R. N. und P. T. Khaw (2004). Primary open-angle glaucoma. *The Lancet* 363(9422), 1711–1720.
- Weiss, N., R. B. North, S. Ohara und F. A. Lenz (2003). Attenuation of cerebellar tremor with implantation of an intrathecal baclofen pump: The role of  $\gamma$ -aminobutyric acidergic pathways in cerebellar tremor: Case report. *Journal of Neurosurgery* 99(4), 768–771.
- Weld, K. J. und R. R. Dmochowski (2000). Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *The Journal of Urology* 163(3), 768–772.
- Wellek, S. und M. Blettner (2012). On the Proper Use of the Crossover Design in Clinical Trials. *Deutsches Ärzteblatt International* 109(15), 276–281.
- Weller, R. A. und J. A. Halikas (1982). Change in effects from marijuana: A five- to six-year follow-up. *The Journal of Clinical Psychiatry* 43(9), 362–365.
- West, W. J. (1841). On a peculiar form of infantile convulsions. *The Lancet* 35(911), 724–725.
- White, R., W.-S. Vanessa Ho, F. E. Bottrill, W. R. Ford und C. R. Hiley (2001). Mechanisms of anandamide-induced vasorelaxation in rat isolated coronary arteries. *British Journal of Pharmacology* 134(4), 921–929.
- Whiting, P., J. Savovic, J. P. Higgins, D. M. Caldwell, B. C. Reeves, B. Shea, P. Davies, J. Kleijnen und R. Churchill (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology* 69(Supplement C), 225 – 234.
- Whiting, P. F., R. F. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A. V. Hernandez, J. C. Keurentjes, S. Lang, K. Misso und S. Ryder (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313(24), 2456–2473.
- Wichmann, T., M. R. DeLong, J. Guridi und J. A. Obeso (2011). Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson’s disease. *Movement Disorders* 26(6), 1032–1041.
- Wilbur, S. L. und F. E. Marchlinski (1997). Adenosine as an antiarrhythmic agent. *The American Journal of Cardiology* 79(12), 30–37.
- Wiles, A. L., R.-J. Pearlman, M. Rosvall, K. R. Aubrey und R. J. Vandenberg (2006). N-Arachidonyl-glycine inhibits the glycine transporter, GLYT2a. *Journal of Neurochemistry* 99(3), 781–786.
- Williams, A., S. Gill, T. Varma, C. Jenkinson, N. Quinn, R. Mitchell, R. Scott, N. Ives, C. Rick, J. Daniels et al. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson’s disease (PD SURG trial): A randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology* 9(6), 581–591.

- Williams, D., H. Watt und A. Lees (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(4), 468–473.
- Wilson, R. und R. Nicoll (2001a). Correction: Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 411(6840), 974–974.
- Wilson, R. I. und R. A. Nicoll (2001b). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 410(6828), 588–592.
- Wingerchuk, D. M. (2012). Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 5(1), 13–22.
- Witting, A., L. Chen, E. Cudaback, A. Straiker, L. Walter, B. Rickman, T. Möller, C. Brosnan und N. Stella (2006). Experimental autoimmune encephalomyelitis disrupts endocannabinoid-mediated neuroprotection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(16), 6362–6367.
- Woldag, H., S. Streng und K. Weise (1997). Diagnostische Probleme bei einer juvenilen Chorea Huntington. *Der Nervenarzt* 68(8), 667–670.
- Wolfe, F., K. Michaud und T. Li (2006). Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: Evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. *The Journal of Rheumatology* 33(10), 1942–1951.
- Wong, B. S., M. Camilleri, D. Eckert, P. Carlson, M. Ryks, D. Burton und A. R. Zinsmeister (2012). Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterology & Motility* 24(4), 358–e169.
- Wong, H.-T., M. C. Lim, L. M. Sakata, H. T. Aung, N. Amerasinghe, D. S. Friedman und T. Aung (2009). High-definition optical coherence tomography imaging of the iridocorneal angle of the eye. *Archives of Ophthalmology* 127(3), 256–260.
- Wood, T. B., W. N. Spivey und T. H. Easterfield (1896). XL.–Charas. The resin of Indian hemp. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 69, 539–546.
- Worthington, J. und L. De Souza (1989). A simple measurement of speed of index finger movement. *Clinical Rehabilitation* 3(2), 117–123.
- Wright, K., N. Rooney, M. Feeney, J. Tate, D. Robertson, M. Welham und S. Ward (2005). Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: Cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology* 129(2), 437–453.

- Xiong, W., T. Cui, K. Cheng, F. Yang, S.-R. Chen, D. Willenbring, Y. Guan, H.-L. Pan, K. Ren, Y. Xu et al. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine* 209(6), 1121–34.
- Xu, X., Y. Liu, S. Huang, G. Liu, C. Xie, J. Zhou, W. Fan, Q. Li, Q. Wang, D. Zhong et al. (2006). Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 171(1), 31–38.
- Yamamoto, T., A. Spinelli, Y. Suzuki, R. Saad-Hossne, F. V. Teixeira, I. C. de Albuquerque, R. N. da Silva, I. F. de Barcelos, K. Takeuchi, A. Yamada et al. (2016). Risk factors for complications after ileocolonic resection for Crohn’s disease with a major focus on the impact of preoperative immunosuppressive and biologic therapy: A retrospective international multicentre study. *United European Gastroenterology Journal* 4(6), 784–793.
- Yamaori, S., J. Ebisawa, Y. Okushima, I. Yamamoto und K. Watanabe (2011). Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sciences* 88(15), 730–736.
- Yamaori, S., K. Koeda, M. Kushihara, Y. Hada, I. Yamamoto und K. Watanabe (2012). Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 27(3), 294–300.
- Yamasaki, R., T. Matsushita, T. Fukazawa, K. Yokoyama, K. Fujihara, M. Ogino, T. Yokota, K. Miyamoto, M. Niino, K. Nomura et al. (2016). Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal* 22(10), 1337–1348.
- Yang, K.-H., S. Galadari, D. Isaev, G. Petroianu, T. S. Shippenberg und M. Oz (2010). The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine<sub>3A</sub> receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 333(2), 547–554.
- Yap, M., L. Easterbrook, J. Connors und L. Koopmans (2015). Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. *Journal of Paediatrics and Child Health* 51(5), 491–496.
- Yazulla, S. (2008). Endocannabinoids in the retina: From marijuana to neuroprotection. *Progress in Retinal and Eye Research* 27(5), 501–526.
- Yazulla, S. und K. M. Studholme (2004). Vanilloid receptor like 1 (VRL1) immunoreactivity in mammalian retina: Colocalization with somatostatin and purinergic P2X1 receptors. *Journal of Comparative Neurology* 474(3), 407–418.

- Yévenes, G. E. und H. U. Zeilhofer (2011). Molecular sites for the positive allosteric modulation of glycine receptors by endocannabinoids. *PLoS One* 6(8), e23886.
- Yin, H., A. Chu, W. Li, B. Wang, F. Shelton, F. Otero, D. G. Nguyen, J. S. Caldwell und Y. A. Chen (2009). Lipid G protein-coupled receptor ligand identification using  $\beta$ -arrestin PathHunter assay. *The Journal of Biological Chemistry* 284(18), 12328–12338.
- Youl, B., G. Turano, D. Miller, A. Towell, D. MacManus, S. Moore, S. Jones, G. Barrett, B. Kendall, I. Moseley et al. (1991). The pathophysiology of acute optic neuritis: An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain: A Journal of Neurology* 114(6), 2437–2450.
- Zadikoff, C., P. Wadia, J. Miyasaki, R. Chen, A. Lang, J. So und S. Fox (2011). Cannabinoid, CB1 agonists in cervical dystonia: Failure in a phase IIa randomized controlled trial. *Basal Ganglia* 1(2), 91–95.
- Zajicek, J., P. Fox, H. Sanders, D. Wright, J. Vickery, A. Nunn, A. Thompson, U. M. research group et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 362(9395), 1517–1526.
- Zanelati, T., C. Biojone, F. Moreira, F. Guimaraes und S. R. Joca (2010). Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: Possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *British Journal of Pharmacology* 159(1), 122–128.
- Zhang, K., L. Zhang und R. N. Weinreb (2012). Ophthalmic drug discovery: Novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nature Reviews Drug Discovery* 11(7), 541–559.
- Zhang, M., B. R. Martin, M. W. Adler, R. J. Razdan, W. Kong, D. Ganea und R. F. Tuma (2009). Modulation of cannabinoid receptor activation as a neuroprotective strategy for EAE and stroke. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 4(2), 249–259.
- Zhang, Y.-Z. und Y.-Y. Li (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 20(1), 91.
- Zigmond, A. S. und R. P. Snaith (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67(6), 361–370.
- Zimmer, A., A. M. Zimmer, A. G. Hohmann, M. Herkenham und T. I. Bonner (1999). Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(10), 5780–5785.
- Zimmerman, T. J. und H. E. Kaufman (1977). Timolol: A  $\beta$ -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 95(4), 601–604.

### *Literaturverzeichnis*

- Zuardi, A., I. Shirakawa, E. Finkelfarb und I. Karniol (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by  $\Delta$  9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 76(3), 245–250.
- Zuardi, A. W., J. Crippa, J. Hallak, J. Pinto, M. Chagas, G. Rodrigues, S. Dursun und V. Tumas (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson’s disease. *Journal of Psychopharmacology* 23(8), 979–983.
- Zygmunt, P. M., J. Petersson, D. A. Andersson, H.-h. Chuang, M. Sörgård, V. Di Marzo, D. Julius und E. D. Högestätt (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 400(6743), 452–457.

# Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Pogarell für seine exzellente Betreuung danken. Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. Eva Hoch. Auch in arbeitsintensiven und schwierigen Projektphasen stand sie mir stets mit hilfreichen Ideen zur Seite und unterstützte mich dabei Fragen zu klären und Probleme zu lösen. Darüber hinaus danke ich auch der gesamten Arbeitsgruppe für die freundliche Aufnahme.

Weiterhin möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen Eltern Petra Jakob und Heinrich Manz, sowie meinem Opa Ernst Jakob, die immer ein offenes Ohr hatten und mich während meiner gesamten schulischen und universitären Ausbildung unterstützten. Außerdem möchte ich meinen Freunden danken, besonders meiner Freundin Bernadette Mittermeier, die mit ihrem ansteckenden Wissensdurst immer zu angeregten Diskussionen bereit war. Zum Schluss geht ein herzlicher Dank an meinen Partner Gerd, ohne dessen geduldige Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

# Lebenslauf

LUISE JAKOB

---

## Ausbildung

---

07/2020	<b>Approbation als Ärztin</b>
10/2015 – 06/2020	<b>Humanmedizin</b> Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2013 – 09/2015	<b>Humanmedizin</b> Universität Würzburg
08/2004 – 07/2012	<b>Allgemeine Hochschulreife</b> Goethe-Gymnasium Regensburg
09/2000 – 08/2004	<b>Kreuzschule</b> Regensburg

## Praktika

---

12/2019 – 04/2020	<b>München Klinik Schwabing</b> · München Praktisches Jahr, Innere Medizin
09/2019 – 12/2019	<b>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität</b> · München Praktisches Jahr, Wahlfach Psychiatrie
05/2019 – 09/2019	<b>Krankenhaus Martha Maria</b> · München Praktisches Jahr, Chirurgie
09/2018 – 10/2018	<b>Krankenhaus Barmherzige Brüder</b> · Regensburg Famulatur Anästhesie und operative Intensivmedizin
09/2017 – 10/2017	<b>Neurologie-Praxis Dr. Carolin Zimmermann</b> · München Famulatur Neurologie

08/2016 – 09/2016	<b>Allgemeinarztpraxis Dr. Andreas Hofmann</b> · München Famulatur Allgemeinmedizin
07/2015 – 08/2015	<b>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität</b> · München Famulatur Psychiatrie
05/2015 – 06/2015	<b>Evangelisches Krankenhaus</b> · Regensburg Orientierungspraktikum – Visceralchirurgie
02/2014 – 03/2014	<b>Krankenhaus Barmherzige Brüder</b> · Regensburg Pflegepraktikum
02/2013 – 03/2013	<b>Klinik St. Hedwig</b> · Regensburg Pflegepraktikum
11/2012 – 12/2012	<b>Caritas-Krankenhaus St. Joseph</b> · Regensburg Pflegepraktikum



# Eidesstattliche Versicherung

Ich, Luise Jakob, geboren am 29.08.1993 in Regensburg, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabis-Arzneimitteln  
bei verschiedenen körperlichen Erkrankungen“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.11.2021

---

Ort, Datum

---

Luise Jakob